

Universidad Complutense de Madrid.

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica.

TESIS DOCTORAL

Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno
obsesivo-compulsivo. Relación con la co-morbilidad.

Estudio neuroendocrino y de flujo sanguíneo cerebral.

María Inés López-Ibor Alcocer.

1994.

Universidad Complutense de Madrid.

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica.

Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno
obsesivo-compulsivo. Relación con la co-morbilidad.
Estudio neuroendocrino y de flujo sanguíneo cerebral.

Investigación que, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía,
presenta María Inés López-Ibor Alcocer, bajo la dirección del Profesor Juan
José López-Ibor Aliño y el Profesor José Antonio Cabranes Díaz.


Madrid, 1994.

LOS PROFESORES JUAN JOSE LOPEZ IBOR ALIÑO, CATEDRATICO DE
PSIQUIATRIA Y JOSE ANTONIO CABRANES DIAZ, PROFESOR ASOCIADO
DE RADIOLOGIA Y MEDICA FISICA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

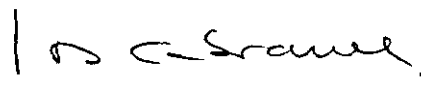
CERTIFICAN: Que Dña MARIA INES LOPEZ IBOR ALCOCER ha
realizado bajo nuestra dirección su Tesis
Doctoral titulada: "MECANISMOS SEROTONINER-
GICOS EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO.
RELACION CON LA COMORBILIDAD".

Revisada la misma, nos manifestamos conformes
con su presentación para que sea juzgada, y
para que conste y surta los efectos oportunos,
firmamos el presente certificado en Madrid a
diecisiete de agosto de mil novecientos noventa
y cuatro.

Mod.: 0000002



Fdo: Prof. Dr. J.J. LOPEZ IBOR
ALIÑO



Prof. Dr. J.A. CABRANES
DIAZ



DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

CIUDAD UNIVERSITARIA
TELEF. 394 14 97
FAX 394 15 06
28040 MADRID

**ALFREDO CALCEDO ORDOÑEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

C E R T I F I C A:

que el trabajo "Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Relación con la co-morbilidad. Estudio neuroendocrino y de flujo sanguíneo cerebral", realizado por D^a M^a Inés López-Ibor Alcocer, bajo la dirección de los Profs. López-Ibor y Cabranes Díaz, reúne los requisitos necesarios para ser defendido y presentado públicamente ante Tribunal para optar al Grado de Doctor.

Madrid, a cinco de Septiembre de mil novecientos noventa y cuatro.



Fdo.:Prof.Alfredo Calcedo Ordoñez

AGRADECIMIENTOS.

A mi padre, que además de haberme dirigido la tesis, es el que más ha trabajado para que este proyecto salga adelante.

Al Dr, J.A. Cabranes, co-director de la tesis, por haberme facilitado en gran medida este trabajo.

Al Dr.J.L. Carrasco, porque de él surgió la idea de este trabajo.

A los Dres. Ayuso Mateos y Ayuso Gutiérrez, por su ayuda en la valoración clínica de los enfermos.

Al Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de San Carlos, por su colaboración.

Al Servicio de Medicina Nuclear, por haberme permitido realizar las pruebas de valoración biológica a los enfermos y controles, sobretodo a las ATS M^a del Carmen Cabanes y Sor Teresa. A I. Pablos y a M. Borque.

A los Dres. B. Crespo Facorro y M. Encinas Mejias, que son los que más me han ayudado.

A mi familia y amigos por su cariño.

ABREVIATURAS

AACTH: Area bajo la curva de ACTH.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

ACOR: Area bajo la curva de COR.

APRL: Area bajo la curva de PRL.

CE: Cerebelo.

CID: Cíngulo derecho.

CII: Cíngulo izquierdo.

CMI: Clomipramina.

Cor: Cortisol.

DCMI: Demetilclomipramina.

ds: desviación típica o estandar.

ECG: Electrocardiograma.

EEG: Electroencefalograma.

FrD: lóbulo frontal derecho.

FrI: lóbulo frontal izquierdo.

GBD: Ganglios de la base derechos.

GBI: Ganglios de la base izquierdos.

GBSD: Ganglios de la base derechos, en proyección sagital.

GBSI: Ganglios de la base izquierdos, en proyección sagital.

HCD: Hipocampo derecho.

HCI: Hipocampo izquierdo.

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale.

5-HIAA: Acido 5-hidroxi-indolacético.

HMPAO: Hexametil-propilemina-oxima.

5-HT: 5-Hidroxitriptamina o serotonina.

HVA: Acido homovalínico.

IMACTH: Incremento máximo de ACTH.

IMCor: incremento máximo de COR.

INPrl: Incremento máximo de PRL.

LCR: líquido cefalorraquideo.

MADRS: Montgomery-Asberg Rating Scale.

MAO: Enzima Monoaminooxidasa.

NIMH: Escala de Valoración global del National Mental Health Institute.

NSS: Neurological Soft Signs.

PaD: lóbulo parietal derecho.

PaI: lóbulo parietal izquierdo.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PIF: Factor hipotalámico inhibidor de la Prl.

PRF: factor hipotalámico activador de la Prl.

Prl: prolactina.

RIA: Radioinmunoanálisis.

SCID-P: Entrevista estructurada para la DSM-III-R, versión paciente.

SNC: Sistema Nervioso Central.

T1: Tiempo de relajación.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo.

TeD: lóbulo temporal derecho.

TeI: lóbulo temporal izquierdo.

TaD: Tálamo derecho.

TaI: Tálamo izquierdo.

Y-BOCS: Escala de Yale-Brown para obsesiones y compulsiones.

Y-BOCS obs: Escala de Yale-Brown para obsesiones.

Y-BOCS com: Escala de Yale-Brown para compulsiones.

INDICE

	página
INTRODUCCION.	9
OBJETIVOS.	13
REVISION HISTORICA.	16
Terminología.	17
Los trastornos obsesivos en el siglo XIX. El concepto de obsesión hasta Janet.	24
Los trastornos obsesivos en el siglo XX. El concepto de obsesión a partir de Janet.	31
CLASIFICACIONES ACTUALES.	36
ETIOPATOGENIA.	51
Epidemiología.	52
Serotonina y trastornos obsesivo-compulsivos.	58
Técnicas de neuroimagen en los trastornos obsesivo-compulsivos.	91
Estudios con tomografía axial computerizada.	92
Estudios con resonancia magnética nuclear.	93
Estudios con PET.	95
Estudios con SPECT.	100
Estudios electroencefalográficos.	102
Modelos biológicos de los trastornos obsesivo-compulsivos.	108
Predisposición familiar.	108
Alteración de la neurotransmisión.	109
Daño orgánico cerebral.	113

INDICE

	página
Mejoría tras neurocirugía.	115
Co-morbilidad en el trastorno obsesivo-compulsivo.	118
Con los trastornos de la conducta alimentaria.	121
Con alteraciones del sistema nervioso central.	123
Con estados depresivos.	132
Influencia de la personalidad.	144
Interacciones sociales en los trastornos obsesivo-compulsivos.	148
HIPOTESIS.	153
METODOLOGIA.	156
Material y métodos.	157
Consideraciones éticas.	157
Criterios de inclusión.	157
Criterios de exclusión.	158
Protocolo del estudio.	160
Escala para la evaluación psicopatológica.	160
Exploraciones complementarias.	161
SPECT.	162
Principios físicos	163
Instrumentación.	166
Adquisición y reconstrucción tomográfica.	168
Análisis de imágenes.	171
Radiofármacos.	172
Relación entre función y flujo sanguíneo	

INDICE

	página
cerebral.	175
Realización del SPECT.	177
Administración del radiofármaco.	177
Adquisición de imágenes.	179
Reconstrucción.	180
Delimitación de las áreas de interés.	181
Test de la clomipramina.	185
Análisis cuantitativo de la prolactina.	185
Análisis del cortisol y del ACTH.	189
RESULTADOS.	198
Variable sociodemográficas.	200
Comparación de casos y controles.	214
Comparación de obsesivos puros y con depresión.	225
Comparación de obsesivos puros y con tics.	238
Correlaciones.	251
DISCUSION.	260
CONCLUSIONES.	281
BIBLIOGRAFIA.	290

INTRODUCCION.

INTRODUCCION.

La tradición diagnóstica europea considera al Trastorno Obsesivo Compulsivo (T.O.C.), como una entidad nosológica independiente. La presencia de síntomas de ansiedad no implica el incluir al T.O.C. dentro de los trastornos de ansiedad ya que se asocian con frecuencia, pero no invariablemente al T.O.C., y son considerados como secundarios a éste. La psiquiatría americana lo considera como un trastorno de ansiedad. En la clasificación DSM-II se acepta el concepto de neurosis obsesiva-compulsiva y en el DSM-III se incluye dentro del trastorno de ansiedad, el borrador del DSM-IV parece continuar en esta línea. La consideración del T.O.C. como un trastorno de ansiedad no tiene una base empírica; las obsesiones son definidas como pensamientos repetitivos, intrusivos que provocan una marcada ansiedad y las compulsiones son comportamientos de repetición de rituales realizados con el objeto de disminuir la ansiedad o prevenirla. Pero, basándose en la evidencia de la observación clínica, la respuesta al tratamiento y estudios biológicos hace que se considere al T.O.C. como una entidad independiente con una evolución propia. Un gran número de trastornos neurológicos tienen síntomas parecidos al comportamiento compulsivo del T.O.C. y esto permite especular la posible existencia de una base neurológica en este trastorno. Por otra parte se ha encontrado una creciente incidencia de síntomas neurológicos menores en el T.O.C. (Denckle, 1988), existiendo, también, relación entre traumatismos perinatales (Capstick y Saldrup, 1977) y otro tipo de traumatismos (McKeon, 1988) y este trastorno.

Existe una marcada relación entre el T.O.C. y trastornos relacionados con alteraciones en las que los ganglios de la base juegan un importante papel, así por ejemplo en el parkinson postencefálico, en el que existe una alteración de dichos ganglios aparece con caracter

compulsivo tics motores y comportamientos. Junto a esto, se ha encontrado una asociación superior a la que se observaría debida al azar entre el T.O.C. y el síndrome de Gilles de la Tourette.

Muchos de los enfermos con T.O.C. padecen marcados síntomas de ansiedad tanto psíquicos como somáticos y hasta un 60% de ellos sufren ataques de pánico. Sin embargo, estos síntomas no aparecen en todos los enfermos y su presencia no es suficiente como para incluir al T.O.C. dentro del trastorno de ansiedad.

Los síntomas depresivos son muy comunes en el T.O.C., casi una tercera parte cumplen criterios del DSM-III-r de depresión mayor (Rasmussen y Eisen, 1992). Todo esto demuestra que el T.O.C. es un trastorno con una comorbilidad muy elevada.

Por otra parte, López-Ibor Aliño describió en 1968, la acción positiva de la clomipramina (CMI) en las entonces llamadas neurosis obsesivas. El que este antidepresivo y no otros, como por ejemplo la imipramina, la desipramina o la amitriptilina, tenga este perfil característico fue atribuido por Yayuria-Tobias a que la CMI tiene, en comparación con otros antidepresivos tricíclicos, una acción más potente sobre la recaptación de serotonina que sobre otros neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina.

Estudios terapéuticos posteriores tienden a confirmar esta hipótesis. López-Ibor Aliño encontró que el mejor predictor de respuesta positiva a la CMI es su administración intravenosa, que al soslayar el efecto de primer paso por el hígado, permite concentraciones plasmáticas relativas más elevadas de CMI en comparación con su metabolito demetilado

(DM-CMI). En efecto, Mavassakalian (1989) ha podido correlacionar positivamente la respuesta al tratamiento con la concentración plasmática de CMI y negativamente con la DM-CMI.

La experiencia terapéutica sugiere que mecanismos serotoninérgicos juegan un papel importante en los trastornos obsesivo-compulsivos. Sin embargo, los estudios neuroquímicos han recibido comparativamente una menor atención que los llevados a cabo en otros trastornos, como los trastornos del humor en general y las depresiones en particular. En todos ellos los estudios son concordantes. Depresiones, en especial las formas mayores o melancólicas, intentos de suicidio, en especial los violentos, y las conductas suicidas, se caracterizan por déficits serotoninérgicos.

En los trastornos obsesivo-compulsivos los estudios análogos, en especial con sondas serotoninínicas son decepcionantes, ya que no se suelen encontrar grandes alteraciones serotoninérgicas, a pesar, de la experiencia terapéutica. Hay, sin embargo, dos equipos de trabajo que han encontrado una clave para desentrañar el problema. Uno el del NIMH de EE.UU. (Insel, Zohar, Murphy, 1988) que han descrito síntomas de activación serotoniníca tras la administración de m-CPP, metabolito de la trazodona utilizado como sonda serotoninérgica. Otro, el de López-Ibor Aliño (1991), que ha encontrado una respuesta exagerada a otra sonda serotoninérgica: la CMI, en trastornos obsesivo-compulsivos si se controla la presencia de síntomas depresivos. Es posible que existan síntomas de hiperrespuesta a estímulos serotoninícos en los enfermos obsesivos que quedaría enmascarada cuando existe una depresión asociada al trastorno obsesivo-compulsivo.

En los últimos años de los trabajos presentados relacionados con este trastorno, destacan los que utilizan la neuroimagen y encuentran que estructuras de la corteza órbito-frontal y la cabeza del núcleo caudado están afectados. Estudios de la función bioquímica cerebral utilizando técnicas de emisión de positrones (SPECT) sugieren que los enfermos con este trastorno tienen tasas de metabolismo elevadas en el *gyrus orbitalis* y en el núcleo caudado aunque su significación aún no está aclarada (Baxter y col. 1988, Garter y col. 1989). Posiblemente estas estructuras constituyen un circuito funcional en el que participan diversos sistemas de neurotransmisión: 5-HT, dopamina y GABA.

Para nuestro estudio hemos elegido hemos elegido dos técnicas diferentes; por una parte la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) con la que pretendemos medir la actividad de diferentes regiones cerebrales, utilizando como medida indirecta en flujo sanguíneo cerebral regional, por otra parte y para estudiar la función serotoninérgica utilizamos el test de clomipramina (CMI).

OBJETIVOS

OBJETIVOS.

Los pasos que pretenden investigarse esta tesis son cuatro:

- 1) Pretendemos estudiar si existen alteraciones en los enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo en el test de CMI y en las imágenes obtenidas utilizando la SPECT, comparándolo con un grupo control de sujetos sanos.
- 2) Se estudiarán por separado los enfermos que presentan depresión asociada al trastorno obsesivo-compulsivo, para ver si responden de manera diferente al test de CMI y si las imágenes obtenidas con la SPECT presentan también diferencias.
- 3) Debido a que el trastorno obsesivo-compulsivo se asocia clínicamente con trastornos motores en especial tics, con una frecuencia superior al azar se estudiarán por separado aquellos enfermos que presenten esta asociación con el objetivo de ver si existe alteraciones estadísticamente significativas en las dos técnicas de estudio utilizadas.
- 4) Por último, se estudiará si existen diferencias entre los enfermos que presentan una depresión asociada al trastorno obsesivo-compulsivo junto con alteraciones neurológicas respecto a aquellos que padecen un trastorno obsesivo puro y respecto al grupo control.

Además trataremos de plantear alguna hipótesis neurofisiológica sobre el trastorno

obsesivo-compulsivo teniendo en cuenta los datos conocidos sobre técnicas de imagen, vías de neurotransmisión, receptores neuronales y respuesta al tratamiento.

REVISION HISTORICA

REVISION HISTORICA.**Terminología.**

En Alemania y Francia fue donde se inició el estudio en profundidad de la psicopatología y clínica de los cuadros obsesivos. El significado técnico de términos como obsesión, compulsión, idea imperativa, acoso mental, impulsión, acto contrario, etc; no adquirió verdadero desarrollo hasta el último periodo del siglo XIX. Anteriormente estos términos habían sido utilizados en el lenguaje corriente para denominar actos mentales en relación con la voluntad.

La palabra escrúpulo ('piedra pequeña, picuda o puntiaguda') (Lewis y Short, 1879) se utilizó también en el siglo XVII para referirse a pensamientos repetitivos de tipo religioso.

La terminología psiquiátrica del siglo XIX tuvo tres orígenes: términos heredados de los periodos griego y romano (por ejemplo: manía, melancolía, paranoia); palabras del lenguaje vulgar provistas de significado técnico (por ejemplo: alucinación, obsesión, estupor) y neologismos (por ejemplo: lipemanía, monomanía).

Respecto a los trastornos obsesivos, Krafft-Ebing acuñó, en 1867, el término *Zwangsvorstellung* para hacer referencia a los pensamientos irresistibles (Krafft-Ebing, 1879). *Zwang* procede del término alemán alto *Twang*. Durante el periodo germano medio alto significaba forzar u oprimir, siendo su raíz la palabra *tvanzkti* (el tira de si mismo) procedente del sánscrito (Monterrat-Esteve, 1971). En 1887, Westphal utilizó dicho término, rigORIZANDO el concepto de lo "forzado" (obsesivo) y que como Kurt Schneider (1975) resalta, constituyó el "punto de partida de toda la doctrina de las obsesiones".

Westphal (1877) equiparó representaciones a ideas y sugirió que los estados obsesivos se debían a un trastorno de la función intelectual; esta interpretación intelectualista ejerció una influencia muy notable. Este autor estableció una distinción entre presentaciones como actos mentales puros (ideas obsesivas o ruminaciones) y como indicadores de la acción (compulsiones).

Términos como *Zwangshandlung*, *Zwangsphänomenen* y *Zwangszustand* fueron acuñados posteriormente para referirse a las acciones iterativas (Montserrat-Esteve, 1971a). *Zwang* es aplicable tanto a pensamientos como a actos obsesivos y esta ambigüedad tiene interés histórico. *Zwangsvorstellung* se tradujo como obsesión en Gran Bretaña y como compulsión en Estados Unidos; como solución de compromiso surgió finalmente el trastorno obsesivo compulsivo (Rado, 1959).

Griesinger (1868) introdujo una segunda palabra raíz, *Schut*, que significa enfermedad o pasión (Montserrat-Esteve, 1971a), manía (Soria, 1959) o mejor caquexia (López Ibor, 1960). El término compuesto *Grubelnsucht* corresponde a la enfermedad ruminatoria de Griesinger. *Grbeln* es un término alemán antiguo que equivale 'devanarse los sesos'.

Donath (1897) en una conferencia dictada en la Real Sociedad Médica de Budapest, en noviembre de 1895, propuso el término *anancasmus* para denominar el cuadro que Thomsen (1895) había llamado estado obsesivo idiopático. Lo hizo derivar del griego *anáké* que significa destino, fatalidad. Esta tercera raíz terminológica se empleó especialmente de forma adjetivada y así Schneider (1950) acuñó el derivativo personalidad anancástica (OMS, 1978). Cuando Donath lo creó quiso designar los estados "obsesivos" idiopáticos, que para él

constituían una unidad clínica definida de la que quedaban excluidas las fobias de la "neurastenia". No obstante, varios autores, tanto nacionales como extranjeros, emplean el término anancasmo para designar indistintamente obsesiones y fobias (Montserrat-Esteve, 1971a).

En alemán existen varios términos para designar las impulsiones y fenómenos afines. Ey, en "*Etudes Psychiatriques*", tomo II, reúne las principales y da la traducción francesa: *Antrieb*, *Impuls*, *Einfall*, *Trieb*, *Drang*, *Sucht* y *Zwang* que traduce respectivamente por: 'incidencia', 'pulsión', 'crisis', 'instinto', 'impulsión', 'necesidad' y 'obsesión'.

López Ibor (1967a) en su artículo titulado ¿Instintos o pulsiones? se hacía eco de la discusión en torno a la traducción de la palabra *Trieb* a raíz de las publicaciones de Lacan sobre el freudismo, para Martin Robert (citado por López Ibor, 1967a) "en Freud no se hace la distinción entre instinto y pulsión". En Inglaterra fue traducido por *instinct*.

El otro país, del que arranca el conocimiento original de los temas obsesivos, es Francia. En lengua francesa se estaban utilizando diversos nombres para denominar los estados obsesivos: *manie sans délire* (Pinel, 1889), *maladie du doute* (Falret, 1866), *folie du doute avec délire de toucher* (Legrand du Saulle, 1875), *folie lucide* (Trelat, 1861), *délire emotif* (Morel, 1866), *onomatomanía* (Charcot y Magnan, 1885; Seglas, 1891). Esquirol aísla la *monomanía* como un "delirio limitado a un sólo tema o a un cierto número de ellos, con excitación y predominio de una pasión alegre y expansiva" (1838). Aparte de la *amenomanía* o manía propiamente dicha, que equivale a la manía actual, y la *lipemanía* (del griego *lypé*, 'tristeza') que corresponde a la melancolía de hoy, la mayor parte de las monomanías designaban a las

actuales obsesiones e impulsiones. El número de monomanías proliferó y la reacción no se hizo esperar; entre nosotros Pi Molist (1864) aceptaba el término pero se oponía a su hipertrofia y por otra parte decía: " de tiempo antiguo data la costumbre de motejar de manías ciertos flacos, caprichos y gustos particulares arraigados en algunos hombres, y a este tenor ha admitido el uso de las voces "melomanía", "metromanía", "bibliomanía" y otros, pero hasta poco ha, nadie había caído en mientes de convertir en loco al que se apasiona sobremanera por la música, la poesía o los libros" (Montserrat-Esteve, 1971).

Ya entonces las distintas acepciones de la palabra manía daban lugar a confusiones entre los psiquiatras que la investigaban. En efecto hoy día tiene todavía diversos significados: a) afición exagerada, b) trastorno obsesivo (aritmomanía) y c) fase opuesta a la melancolía en la psicosis maníaco depresiva. Aunque los adjetivos correspondientes resaltan, en parte, estas diferencias; así en el primer y segundo caso, se habla de "maniáticos" y en el tercero de "maníacos". La monomanía fue una versión del concepto de insania o locura parcial. Antes del siglo XIX y durante éste, esta categoría se diferenciaba de la insania o locura general en cuatro aspectos básicos: a) intensidad de los síntomas, b) grado de afectación de la personalidad, c) deterioro de las funciones psicológicas selectivas y d) exclusividad del delirio (Berrios, 1981; Kageyama, 1984). El tercer criterio se hizo posible merced a la reintroducción a principios de este siglo de la patología de las facultades, es decir, la perspectiva de que la mente humana puede ser analizada operativamente en facultades autonómicas. En ello influyeron considerablemente Kant y los filósofos escoceses (Albrecht, 1970; Brooks, 1976; Hilgard, 1980; Berrios, 1984).

El término obsesión no adquirió realmente uso médico corriente en Francia hasta la década

1880-1890. Fue a partir de Luys (1883) y de Falret (1889) cuando adquirió una difusión cada vez mayor; se rigórizó su concepto clínico gracias a los trabajos de Morel y Falret.

Luys (1883), refería como *obsessions pathologiques* a todos aquellos eventos subjetivos anómalos y repetitivos sin fuente externa. Hasta entonces, el término había servido para describir la acción de un agente abstracto externo que acosaba al individuo (Littre, 1877). Luys representa, pues, una gran innovación al convertir las obsesiones en algo interno; esto fue bien aceptado (Falret, 1889; Ball, 1892).

Magnan incluyó las obsesiones entre los *stigmates psychiques des dégénérés*. Laségué las designó como *vertige mental*; Billot, como *lésions de la volonté*; Ball como *impulsions intellectuelles* (Montserrat-Esteve, 1971).

Por aquella época, los autores italianos también involucraron las obsesiones con las psicosis y hablaban de *paranoia rudimentaria* (Morselli), de *diatesis de incoercibilidad* (Tanzi), de *ideas incoercibles* (Tamburini) o de *ideas fijas* (Buccola, 1880).

En la lengua inglesa, la evolución terminológica seguía caminos parecidos (Berrios, 1977). Desde el siglo XVI, *obsession* se usaba para describir el acto de ser asediado por el diablo. Tuke (1894) se refería a imperative ideas" y Mickle (1896) a *mental besetments*, es decir, a acosos mentales. En el *Nomenclator of Diseases*, elaborado en Londres por el Comité del Royal College of Physicians, se incluyó una *obsessive insanity* (Royal College of Physicians, 1906).

El término obsesión se introdujo en las principales revistas médicas de la época (Editorial, 1901; Leader, 1904). Shan (1904) publica una revisión de estos trastornos, utilizando la palabra obsesión. El término también aparece en la literatura americana alrededor del mismo periodo (Diller, 1902).

En términos generales, mientras los autores alemanes, al calificar las obsesiones en términos extraídos del lenguaje común, tenían tendencia a considerarlas como un trastorno funcional; los franceses al emplear una terminología de raigambre psiquiátrica, estaban más predispuestos a interpretar aquellas como psicóticos o psicopáticos. Posteriormente persistió este diferente enfoque: mientras para Freud el centro de gravedad de su "neurosis" obsesiva, radicaba en sus determinantes psicológicas, lo mismo que para Adler o para Steckel con su "parapatía anancástica", en Janet, lo constitucional, lo "psicasténico" era lo esencial. De hecho los autores alemanes del pasado siglo estudiaban síntomas forzados, más que obsesivos, que como tales eran ubicuitarios; en cambio, los franceses tenían tendencia a estudiar cuadros síndrómicos.

Por otra parte, impulsión procede del latín *impulsus*, 'acción y efecto de impeler'. A su vez, impeler procede del latín *impelere*, 'dar empuje, incitar, estimular', ya clasicamente definido como la acción necesaria para que el fenómeno interno de la apetición se traduzca en acto. Compulsión procede del latín *compulsio*, derivado de *compulsium*, supino de *compettere*, 'acción y efecto de compeler', que a su vez deriva de *compellere* y equivale a forzar a una persona a obrar en contra de su voluntad, de sus impulsos naturales (Montserrat-Esteve, 1971).

Debido a la influencia norteamericana y especialmente de los países de habla hispánica, compulsión ya no se toma en el erróneo sentido de impulsión, sino que, además, se le ha asignado otro equivalente a *Zwang* o a anancasmo y, por lo tanto, abarca la totalidad de los fenómenos obsesivos (pensamientos, recuerdos, olvidos, ocurrencias, sentimientos, actos, etc).

Los trastornos obsesivos en el siglo XIX. El concepto de obsesión hasta Janet.

Las primeras descripciones clínicas de enfermos obsesivos se atribuyen a los padres de la psiquiatría francesa. El sentido actual de obsesión, es decir, idea, imagen o palabra que se impone al espíritu de forma repetida e incoercible data de 1799 con Wartburg (Berrios, 1986).

Westphal (1877) define las obsesiones como "ideas parásitas, las cuales, permaneciendo intacta la inteligencia y sin que exista un estado emotivo o pasional, surgen ante la conciencia, imponiéndose a ella contra su voluntad, atravesándose e impidiendo el juego normal de las ideas y siendo, siempre reconocidas por el propio enfermo como anormales, extrañas a su yo". Aquí parte del supuesto patogénico intelectual de las obsesiones y olvida, por una parte las creencias obsesivas, no siempre reconocidas como extrañas por parte del enfermo y los componentes afectivos que deben entrar, por derecho propio, en una definición que quiere ser universal (Costa Molinari, 1971a).

Para Westphal son caracteres esenciales de las obsesiones los siguientes:

- 1). Existe siempre conciencia de enfermedad.
- 2). Poseen un carácter de irrepresibilidad.
- 3). Se dan en sujetos con inteligencia intacta

Para Schneider (1942), "las obsesiones son contenidos de conciencia que se manifiestan con la experiencia subjetiva de compulsión, de no poder ser evitados, a pesar de que en

condiciones de relativa calma pueden ser juzgados como absurdos o inmotivadamente dominantes". Esta definición entraña un germen de confusión entre las ideas sobrevaloradas y las obsesivas, como ha hecho notar López Ibor (1966), aún cuando permite incorporar dentro del ámbito obsesivo una amplia gama de fenómenos que pueden calificarse como de contenidos de conciencia.

Para Bumke (1924) las obsesiones son "representaciones cuya inamovilidad, también sentida por el paciente, puede ser suficientemente explicada por la acción de las causas patológicas que normalmente determinan la persistencia de las representaciones en la conciencia (estado de ánimo, tono afectivo de las mismas, incapacidad de llegar a una conclusión) a lo cual podría agregarse, para ciertos casos, y cuyo contenido el propio enfermo llega a juzgarlo como lógicamente falso cuando lo examina en condiciones de tranquilidad". Con su definición rompe la concepción clásica para la mayoría de los autores, para quienes el aspecto esencial de la obsesión sería su caracter extraño, absurdo y parásito, e intenta diferenciarlos de las ideas hipocondriacas y sobrevaloradas, así como de ciertos fenómenos postencefálicos.

Friedmann (1907) es, junto con Westphal, otra de las figuras señeras en la delimitación de los conceptos sobre la patología obsesiva. Define las *Zwangsvorstellung* como "aquellas representaciones de duda, de preocupación, de espera, que por su naturaleza permanecen incapaces de acabamiento lógico y cuya propiedad es el obligar a su portador contra su voluntad, ya mediante una excitabilidad nerviosa fuertemente aumentada, ya a través de inhibiciones primarias del pensamiento y de la decisión". Distingue tres grupos: a) ideas-recuerdos depresivos, b) reacciones afectivas y c) miedos y dudas de distinta clase. Desde

un punto de vista genético diferencia las ideas sobrevaloradas cargadas intensamente de afecto, de las débilmente coloreadas afectivamente. A las primeras pertenecen las ideas depresivas, la angustia realmente condicionada por la espera y, en parte, los escrúpulos. A la segunda pertenecen las fobias, incluida la timidez y el temor a ser observado, las ideas hipocondriacas y, de una forma característica, las ideas afectivas "neuróticas". Además este autor diferencia las auténticas *Zwangsvortellungen* de las ideas sobrevaloradas (Costa Molinari, 1971a).

Esquirol (1838) clasificó los fenómenos obsesivos de Mademoiselle F. como una forma de monomanía (*délire partiel*) inaugurando así la línea que consideraba a los trastornos obsesivos como un tipo de insania o locura. Este autor definió la monomanía como "una enfermedad crónica del cerebro sin fiebre, caracterizada por una lesión parcial del intelecto, las emociones o la voluntad" (Rachman y Hodson, 1980).

Esquirol observó que Mademoiselle F. describía sus pensamientos como irresistibles y, por tanto, parecía tener introspección sobre sus síntomas, lo que le hizo pensar que tal irresistibilidad era la manifestación de un trastorno secundario de la facultad volitiva (Billod, 1847).

En la segunda mitad del siglo XIX, mientras en Alemania se hablaba de "representaciones" y "actos" forzados, sin prejuzgar su naturaleza, en Francia se calificaban a las obsesiones de locuras. Otros autores franceses catalogaban las obsesiones entre los delirios. Así Morel describió los cuadros obsesivos bajo el calificativo de *délire émotif* (1866); pero este delirio no significaba lo que hoy suele entenderse por tal, Morel lo consideraba "no como una

psicosis, sino como una neurosis, como una enfermedad especial de la afectividad" (Pitres y Regis, 1902).

El énfasis de Morel en los aspectos emocionales del trastorno representaba una clara innovación respecto a las interpretaciones "intelectualistas" previas. Explicaba el "impulso psicomotor" que conduce a la compulsión como un "estado afectivo exaltado". Baruk (1959) denominó a esta dimensión emocional el "círculo infernal de la obsesión" y señalaba que fue precisamente por esta razón por lo que Morel lo había llamado "delirio emotivo". El cuadro clínico que describía Morel era muy similar a la psicastenia de Janet (1903).

Morel consideraba esta constelación de síntomas como una neurosis y subrayó la perspectiva de la "lesión funcional"; en esta época esto se imputaba al sistema nervioso vegetativo o autónomo (López Piñero, 1983).

Esta reclasificación de Morel fue aceptada en la psiquiatría francesa por dos motivos fundamentales, en primer lugar, proponía una alternativa a la visión Alemana de que los estados obsesivos eran un trastorno del pensamiento parecido a la paranoia (Meyer, 1906) y en segundo lugar, permitía una clasificación racional de diversos síntomas somáticos, considerados hoy como "equivalentes ansiosos" (Doyen, 1885).

Luys (1883) siguió y desarrolló la hipótesis de Morel. Para este autor las ideas, las emociones y las acciones tenían localización cortical separada, y por tanto, una excitación nerviosa podía, según la zona afecta, dar lugar a ideas extrañas, emociones "involuntarias" o a actos compulsivos. Discrepaba de Morel respecto a que las funciones vegetativas

estuvieran localizadas todas en el sistema ganglionar y consideraba que las funciones deterioradas en los trastornos obsesivos podrían estar de hecho ubicadas en el córtex (Semelaigne, 1932). Luys divide las obsesiones en tres grupos: las que permanecen predominantemente en el dominio intelectual, las que se sitúan en la esfera de los sentimientos (e incluye aquí la melancolía ansiosa y algunos delirios emotivos) y los que aparecen sobre todo en el dominio psicomotor y conducen a la realización de actos extravagantes, automáticos e impulsivos.

Algunos autores franceses, entre ellos Falret (1889), incluyen en el concepto de obsesión todas las manifestaciones fóbicas. Para este autor, el conjunto de las obsesiones poseen las siguientes propiedades:

- 1) los enfermos son conscientes de su estado,
- 2) se observa con frecuencia que son hereditarios,
- 3) la enfermedad muestra un caracter periódico, intermitente,
- 4) estos estados morbosos afectan ampliamente toda la vida psíquica en forma de angustia, duda, incapacidad de terminar y crean perturbaciones en la esfera afectiva,
- 5) nunca van acompañados de alucinaciones,
- 6) nunca evolucionan hacia ellas,
- 7) nunca acaban en demencia y
- 8) raramente van acompañados de ideas delirantes persecutorias o melancolía.

Pitres y Regis (1902) definieron las obsesiones como "un síndrome mórbido caracterizado por la experiencia ansiosa de pensamientos y emociones parásitos que fuerzan al sujeto y

conducen a una forma de disociación psíquica, cuyo estado final es un desdoblamiento de la personalidad consciente". Estos autores dividieron los trastornos obsesivos en fóbicos e ideativos y cada uno de ellos en difusos y específicos. En esta definición no se incluyen los fenómenos motóricos de la semiología obsesiva, y en cambio, incorporan las manifestaciones fóbicas. En el XII Congreso Internacional de Medicina celebrado en Moscú, en 1897, se definió la perspectiva emocional del trastorno (Costa Molinari, 1971a).

Para Pitres y Regis, es característico de las obsesiones:

- 1) Se manifiestan con frecuencia en sujetos predispuestos.
- 2) Pertenecen siempre al grupo de emociones de matiz depresivo.
- 3) Son fenómenos conscientes en el sentido de que los enfermos se dan cuenta de las modificaciones que imprimen a su manera de ser, a su carácter y afectividad.
- 4) Son involuntarias e incoercibles y el sujeto es incapaz de provocarlas o de evitarlas.
- 5) Se acompañan de concomitancias fisiológicas, de fuertes emociones de tipo angustioso.
- 6) Por regla general, no modifican el mecanismo general de la inteligencia.

Thomsen (1895) junto a las representaciones propiamente dichas y a las sensaciones forzadas de naturaleza corporal y psíquica, incluye movimientos, actos, trastornos del lenguaje, impulsos e inhibiciones forzadas. Aún cuando su criterio tiende a englobar una gran cantidad de manifestaciones dentro del mismo concepto de "obsesión", excluye las perversiones sexuales y las fobias (citado por Montserrat-Esteve, 1971).

Mickel (1896) manifiesta que en la mayoría de estados con "obsesión" se mezclan trastornos del pensar, del sentir y del querer.

Haskovec (1900) distingue dentro de las obsesiones 4 grupos:

- 1) ideas fijas genuinas en el sentido de Griesinger o Westphal,
- 2) estados transitorios y curables, que aparecen con frecuencia en forma de fobias o representaciones forzadas que se dan en individuos con taras neuropáticas y aún, en personas normales, bajo determinadas circunstancias externas. Son formas de transición con los estados neurasténicos,
- 3) representaciones sintomáticas forzadas y fobias que son manifestaciones sintomatológicas de neurosis, neurastenia, histeria, epilepsia, enfermedad de Basedow y afecciones del simpático o a intoxicaciones y
- 4) pródomos de psicosis-melancolía, paranoia, parálisis general, tratándose de verdaderas representaciones forzadas y no de ideas delirantes.

Las primeras descripciones inglesas del síndrome obsesivo, lo relacionaban con la melancolía o la depresión. También hacían referencia a la preocupación sobre los temas religiosos. Los términos escrúpulos y melancolía religiosa se utilizaban para describir esta aflicción cuando la culpa era el síntoma predominante (Hunterland y Mac Alpine, 1963; Insel, 1990a).

Los trastornos obsesivos en el siglo XX. El concepto de obsesión a partir de Janet.

La polémica sostenida entre los partidarios de la patogenia intelectual o emotiva de las obsesiones queda superada por la aportación de Janet que centra el origen de las obsesiones, como la mayoría de los fenómenos psicopatológicos, en la disminución de la "tensión psicológica". Hasta aquí las obsesiones se habían mantenido dentro de un marco semiológico aislado ; no es sino de la mano de Janet y de Freud que entran a formar parte de las neurosis. Janet (1903) en sus trabajos, introduce el concepto de "psicastenia".

Janet consideraba los trastornos obsesivos (1903) como una dislocación de la función. Había, según el, un embotamiento de la mente sin sustrato anatómico. Las obsesiones eran el concomitante subjetivo o experiencia de un sentimiento de "incompletud" que derivaba de un defecto profundo en la "función de lo real".

Janet creó la categoría "psicastenia" que extrajo de la neurastenia y que contenía, entre otros, los trastornos obsesivos. En su obra "*L'automatisme psychologique*" (1898), Janet consideró las obsesiones como un tipo de ideas fijas, las cuales junto a las alucinaciones constituían "las formas simples y rudimentarias de actividad mental" (Janet, 1903).

Tanto en frances como en español, suelen contraponerse los conceptos de obsesión y de fobia. Así claustrofobia es el miedo morboso a los espacios cerrados y claustrofilia, el afán morboso de refugiarse en lugares cerrados. Sin embargo hay muchos autores que no establecen diferencias entre obsesión y fobia, en ambos países e incluso antes y ahora. Así para Janet en su psicastenia engloba la disposición para la angustia, para la fobia y la

obsesión, aunque luego establece distinciones. Para él las obsesiones se derivan directamente de los sentimientos de incompletud y de insuficiencia de la acción, mientras que las fobias surgen del miedo a la acción. Para Pitres y Regis la obsesión, con frecuencia, no es más que la forma exagerada o intelectualizada de la fobia.

La definición de Janet de la psicastenia era etiológica y no proponía criterios diagnósticos, se basaba en mecanismos teóricos tales como la "reducción" de tensión psicológica y el proceso no introspectivo de "incompletud".

La perspectiva psicológica de Janet situó firmemente los estados obsesivos en el nuevo territorio de las neurosis, que comprendían por aquel entonces la neurastenia, la histeria y la psicastenia (López Piñero, 1983).

Marchais (1964), de acuerdo con Janet, define la obsesión como "elementos ideicos o imágenes incoercibles que invaden el pensamiento consciente y que tienen un carácter penoso por la angustia que las acompaña; ello obliga al enfermo a luchar contra este parasitismo del pensamiento que juzga absurdo". Para Marchais lo fundamental de las obsesiones son los siguientes aspectos:

- 1) La angustia obsesiva es constante y no da lugar a descanso.
- 2) El pensamiento sufre un parasitismo que, sin afectación del juicio que permanece intacto, adquiere un aspecto de intrusión y de ser extraño.
- 3) Se establece una lucha contra este parasitismo que da lugar a rituales y ceremoniales obsesivos.

Con Freud, los fenómenos obsesivos se constituyen en un grupo nosológico bien diferenciado dentro de las neurosis. Para este autor, se trata de una dolencia en la que el paciente no puede desechar sus ideas absurdas y, aunque se lo proponga, no puede hacer nada para mejorar su estado. Únicamente puede desplazar o sustituir su obsesión reemplazando una idea absurda por otra, o variando de ceremonial defensivo. En estos enfermos las oposiciones que llenan la vida psíquica se muestran particularmente acentuadas. Destaca el estado de duda que provoca en el sujeto una perpetua indecisión.

Freud (1895) propuso separar las obsesiones y las fobias, alegando que "en las verdaderas obsesiones está claro que el estado emocional es el principal elemento, ya que éste permanece inmodificado, mientras que la idea asociada a él varía". Consideraba que el motivo de esta sustitución era una reacción defensiva (*Abwehr*) del ego contra una idea intolerable (Freud, 1909). Un año más tarde, extendió su teoría sexual de la histeria a las obsesiones, la detección de la culpa en el paciente indicaba o sugería la presencia de fuentes de culpabilidad ocultas (goce de la actividad sexual infantil prohibidas). La concepción de Freud de las obsesiones cambió a la vez que su teoría de las neurosis. El énfasis se iba a poner en adelante en la estructura de la personalidad obsesiva más que en la producción mecánica de síntomas obsesivos (Laplanche y Pontalis, 1983).

Según el enfoque objetivista y descriptivo, iniciado por Pollit (1957) y adoptado por varios autores anglo-sajones y escandinavos, los cuadros obsesivos serían: "pensamientos, imágenes, sentimientos, impulsos, movimientos recurrentes o persistentes que van acompañados de una sensación inmediata de compulsión subjetiva y del deseo de oponerles resistencia; el hecho es reconocido por el paciente como ajeno a su personalidad, aún teniendo la percepción de

la naturaleza del mismo ya que tales síntomas se producen en otras reacciones distintas de los estados obsesivos. Definiremos los estados obsesivos como enfermedades en las que las obsesiones son las características predominantes y de las cuales ninguna otra enfermedad orgánica ni psicológica reconocible es responsable" (Pollit, 1957). Sin una clara definición etiopatogénica, esta escuela pretende describir la realidad de los cuadros obsesivos enfocando su "historia natural".

Para Salzman (1981), los rasgos fundamentales de las obsesiones son:

- 1) La conducta y el pensamiento persisten más allá de la necesidad y aún en contra de la voluntad del paciente.
- 2) Los enfermos presentan una extensa variabilidad de fenómenos ansiosos a consecuencia de la naturaleza extraña de los pensamientos.
- 3) Consciencia de la naturaleza ilógica e irracional del pensamiento o de la acción.

Para Green (1965):

- 1) Las obsesiones se manifiestan en sujetos de inteligencia elevada y en el terreno de la conciencia clara.
- 2) La figura de las manifestaciones obsesivas la constituyen una serie de ideas representaciones u otros procesos.
- 3) Las connotaciones afectivas son siempre de naturaleza desagradable o penosa.
- 4) El yo declara los contenidos como ajenos y extraños.
- 5) La angustia se halla presente sobre todo en las formas más cercanas a las fobias.

- 6) El sujeto pone en marcha sus defensas que van adquiriendo progresivamente carácter obsesivo.
- 7) El sistema obsesivo tiende a extenderse y
- 8) Los periodos de silencio clínico son periodos de evolución a bajo tono.

Para López Ibor (1966), "el carácter primario de la obsesión es su extrañeza y falta de sentido. Poseen, por otra parte, una peculiar estructura dialéctica, según la cual la obsesión que nace del yo, que no puede controlar, poseen una especial característica coercitiva e imperativa y se desarrollan únicamente sobre elementos de la vida psíquica susceptibles de ser dirigida. Son incoercibles y presentan una peculiar tendencia a la repetición con imposibilidad de terminar". En último término considera las obsesiones como vivencias que difieren cuantitativamente de las normales y asientan en una base en la que lo esencial es la angustia.

CLASIFICACIONES ACTUALES

CLASIFICACIONES ACTUALES

En la actualidad el T.O.C. está unas veces encuadrado dentro de los trastornos de angustia, partiendo del planteamiento psicodinámico de Freud; así queda reflejado en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría en su primera edición (D.S.M.-I) (APA, 1952); D.S.M.-II (APA, 1968) y en la 9ª edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, de la Organización Mundial de la Salud (I.C.D.-9) (OMS, 1987).

Sin embargo, ciertas observaciones clínicas que surgen en la década de 1960 plantean por primera vez la posibilidad de que este edificio supuestamente unitario esté constituido en realidad por cuadros clínicos que ofrecen profundas diferencias y distinta causalidad.

En el D.S.M.-III (APA, 1980) se replantea la ordenación de los trastornos de angustia sobre bases conceptuales radicalmente diferentes. En este nuevo enfoque se abandona el término neurosis que implica compartir una causa común: el conflicto inconsciente conduce al empleo inadecuado de los mecanismos de defensa, resultando en la generación de síntomas. En lugar de una supuesta etiología, el D.S.M.-III basa la clasificación en la presencia de síntomas comunes. Se establece además un sistema de varios ejes para evaluar separadamente los trastornos de personalidad, etiologías orgánicas, estresantes ambientales y nivel de adaptación. De esta forma se contempla en el Eje II la existencia del trastorno compulsivo de la personalidad, que separa claramente de las obsesiones y compulsiones que caracterizan los criterios del T.O.C.

TABLA I: LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN EL DSM-III

Los rasgos esenciales son obsesiones o compulsiones recurrentes. Las obsesiones son ideas, pensamientos, imágenes, o impulsos persistentes y recurrentes que son egodistónicas, es decir, que no se experimentan como producidas voluntariamente sino más bien como pensamientos que invaden la conciencia y que son experimentados como sin sentido o repugnantes. Se hacen intentos de ignorarlos o de suprimirlos. Las compulsiones son conductas repetitivas y aparentemente finalistas que se efectúan según determinadas reglas de una forma estereotipada. La conducta no es un fin en sí misma, sino que está diseñada para producir o impedir algún acontecimiento o situación futuras. Sin embargo, esta actividad no está conectada de forma realista con lo que pretende producir o impedirlo o, al menos, es claramente excesiva. El acto en cuestión se realiza con un sentimiento de compulsión subjetiva, emparejado a un deseo de resistir a esta compulsión (por lo menos inicialmente). Por lo general, el individuo reconoce la falta de sentido de la conducta (esto puede no ser cierto en los casos de los niños pequeños) y no obtiene ningún placer en llevar a cabo la actividad, aunque le produce una liberación de la tensión.

Las obsesiones más comunes son pensamientos repetidos de violencia (matar al propio hijo), contaminación (por ejemplo infectarse por estrechar las manos de los demás) y de duda (preguntándose repetidamente si se ha llevado a cabo determinada acción como, por ejemplo, el haber lesionado a alguien en un accidente de tráfico). Las compulsiones más frecuentes son el lavado de manos, el contar, el comprobar, y el tocar.

Cuando el individuo intenta resistir la compulsión experimenta un sentimiento de incremento de la tensión que puede ser inmediatamente aliviado efectuando la misma compulsión. En el curso de la enfermedad después de fallos repetidos en resistir las compulsiones el individuo puede abandonarse totalmente a ellas y ya no experimentar más el deseo de resistirlas.

TABLA Ib: OTRAS CARACTERISTICAS DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN EL DSM-III

Sintomatología asociada. Son frecuentes la depresión y la ansiedad. A menudo existe también evitación fóbica de las situaciones que afectan al contenido de las obsesiones, tales como la suciedad o la contaminación.

Edad de comienzo. Aunque la alteración por lo general empieza en la adolescencia o al principio de la edad adulta, puede comenzar también en la infancia.

Curso. El curso por lo general es crónico, con exacerbaciones y mejorías de los síntomas.

Deterioro. La incapacitación puede oscilar entre moderada y grave. En algunos casos, las compulsiones pueden transformarse en la actividad más importante de la vida.

Complicaciones. Las complicaciones abarcan la depresión mayor y el abuso de alcohol y de medicaciones ansiolíticas.

Factores predisponentes. No existe información.

Prevalencia. El trastorno es aparentemente raro en la población general.

Incidencia en cada sexo. Igualmente frecuente en hombres y mujeres.

TABLA IC: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN EL DSM-III

Diagnóstico diferencial. Algunas actividades tales como el comer, la conducta sexual (por ejemplo, parafilias), el juego, o la bebida, cuando se efectúan excesivamente pueden ser calificadas de "compulsivas". Sin embargo, estas actividades no son compulsiones verdaderas dado que el individuo obtiene algún placer de ellas y puede desear resistirlas sólo por sus perniciosas consecuencias secundarias.

La preocupación, la rumiación o el pensamiento obsesivo, es decir, el pensamiento repetitivo sobre circunstancias reales potencialmente desagradables, o la consideración indecisa sobre diversas alternativas, carecen de la cualidad de ser egodistónicas debido a que, en general, el individuo considera su ideación como significativa aunque posiblemente excesiva. Por tanto, no son verdaderas obsesiones.

En la esquizofrenia, la conducta estereotipada es frecuente pero puede explicarse por las ideas delirantes, más que por el hecho de ser egodistónica. Algunas veces, las obsesiones y las compulsiones se presentan transitoriamente durante la fase prodrómica de la esquizofrenia. En estos casos, no debe hacerse un diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo. La enfermedad de La Tourette, la esquizofrenia, la depresión mayor y muy raramente los trastornos mentales orgánicos pueden presentar obsesiones y compulsiones como síntomas pero, en estos casos, no debe establecerse un diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, el trastorno obsesivo-compulsivo, puede preceder al desarrollo de una depresión mayor, en cuyo caso deben registrarse ambos diagnósticos.

**TABLA Id: CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL TRASTORNO
OBSESIVO-COMPULSIVO EN EL DSM-III-R**

A. EXISTENCIA DE OBSESIONES O DE COMPULSIONES:

OBSESIONES: 1), 2), 3) y 4):

- 1) Ideas, pensamientos, impulsos o representaciones recurrentes y persistentes que, por lo menos al comienzo, se perciben como intrusas en la conciencia de la persona y que se experimentan como absurdas.
- 2) El individuo intenta ignorar o suprimir estos pensamientos o impulsos o bien neutralizarlos con algún otro tipo de idea o acción.
- 3) El individuo reconoce que las obsesiones son el producto de su propia mente y que no vienen impuestos desde el exterior (tal como ocurre en la inserción del pensamiento).
- 4) Cuando se presenta algún otro trastorno del eje I, el contenido de las obsesiones es independiente de este trastorno. Por ejemplo, las ideas, pensamientos, impulsos e imágenes no tienen nada que ver con la comida si coexiste un trastorno de la conducta alimentaria, con los fármacos si coexiste un trastorno por uso de sustancias psicoactivas, o con sentimientos de culpa si coexiste una depresión mayor.

COMPULSIONES: 1), 2) y 3):

- 1) Conductas repetitivas finalistas e intencionales, que se efectúan como respuesta a una obsesión de manera estereotipada o de acuerdo con determinadas reglas.
- 2) La conducta está diseñada para neutralizar o impedir el malestar o algún acontecimiento o situación temida; sin embargo, o bien la actividad no es realista o es claramente excesiva.
- 3) El individuo reconoce que su conducta es excesiva o irracional (quizá esto no es así en el caso de los niños pequeños y tampoco en aquellas personas cuyas obsesiones han dado lugar a ideas sobrevaloradas).

B. LAS OBSESIONES O COMPULSIONES PRODUCEN MARCADO MALESTAR, PERDIDA DE TIEMPO (en general el individuo emplea más de una hora diaria en ellas) O INTERFIEREN SIGNIFICATIVAMENTE CON LA RUTINA HABITUAL DEL INDIVIDUO, CON SU ACTIVIDAD PROFESIONAL, CON SUS ACTIVIDADES SOCIALES HABITUALES O EN SUS RELACIONES CON LOS DEMAS.

Uno de los aspectos más controvertidos de los estados de angustia, se centra en la polémica sobre la autonomía o independencia de los trastornos afectivos. El tema se inscribe en la discusión de dos posturas antagónicas entre los partidarios de un continuum (hipótesis unitaria) en los trastornos emocionales (Lewis, 1934; López Ibor, 1966) y los defensores a ultranza de una tajante separación categorial (Roth y cols, 1972) entre los trastornos de angustia y las depresiones. Aunque también para López Ibor la angustia vital era algo distinto de la tristeza vital, el tomarsele como un "unicista", fue porque preconizó un origen endotímico y tratamientos biológicos para ambos (López-Ibor, 1988a).

En el D.S.M.-III se requiere que las obsesiones y compulsiones no sean debidas a otro trastorno mental, tal como síndrome de Gilles de la Tourette, esquizofrenia, depresión mayor, o trastorno mental orgánico. Sin embargo, en la versión revisada (APA, 1987) se elimina éste criterio de exclusión, ya que se reconoce actualmente que el T.O.C. puede darse de forma concomitante con otros trastornos: se ve más claramente cuando el T.O.C antecede el diagnóstico de otro trastorno psiquiátrico, tal como trastorno bipolar (Baer y cols, 1985)

TABLA IIa: TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN LA CIE-10**F42 Trastorno obsesivo-compulsivo**

F42.0 con predominio de pensamientos o rumiaciones obsesivos

F42.1 con predominio de actos compulsivos (rituales obsesivos)

F42.2 con mezcla de pensamientos y actos obsesivos

F42.8 Otro trastorno obsesivo-compulsivo

F42.9 Trastorno obsesivo-compulsivo sin especificación

o depresión mayor.

Janet agrupó las fobias con las obsesiones, pero más recientemente se ha tomado el punto de vista inverso, considerando los miedos obsesivos como "fobias de estímulos internos" (Marks, 1969). Hasta que se sepa más de la etiología, esto es un problema que sólo puede ser resuelto realizando divisiones arbitrarias. De todas maneras, la evidencia actual hace que los trastornos obsesivos no deban ser considerados como una forma del trastorno por ansiedad (como en el D.S.M.-III-r y en el DSM-IV) sino mas bien ser clasificados por separado (como en la C.I.E.-10) (OMS, 1987) (Tablas I, II y III).

TABLA IIb: DESCRIPCION DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN LA CIE-10

La característica esencial de este trastorno es la presencia de pensamientos obsesivos o actos compulsivos recurrentes (en aras de la brevedad a partir de ahora al hacer referencia a los síntomas el término "obsesivo" reemplazará a "obsesivo-compulsivo". Los pensamientos obsesivos son ideas, imágenes o impulsos mentales que irrumpen una y otra vez en la actividad mental del individuo, de una forma estereotipada. Suelen ser siempre desagradables (porque su contenido violento u obsceno, o simplemente porque son percibidos como carentes de sentido) y el que los padece suele intentar, por lo general sin éxito, resistirse a ellos. Son, sin embargo, percibidos como pensamientos propios, a pesar de que son involuntarios y a menudo repulsivos. Los actos o rituales compulsivos son formas de conducta estereotipadas que se repiten una y otra vez. No son por sí mismos placenteros, ni dan lugar a actividades útiles por sí mismas. Para el enfermo tienen la función de prevenir que tenga lugar algún hecho objetivamente improbable. Suele tratarse de rituales para conjurar el que uno mismo reciba daño de alguien o se lo pueda producir a otros. A menudo, aunque no siempre, este comportamiento es reconocido por el enfermo como carente de sentido o de eficacia, y hace reiterados intentos para resistirse a ella. En casos de larga evolución, la resistencia puede haber quedado reducida a un nivel mínimo. Casi siempre está presente un cierto grado de ansiedad. Existe una íntima relación entre los síntomas obsesivos, en especial pensamientos obsesivos y la depresión. Los enfermos con trastornos obsesivo-compulsivos tienen a menudo síntomas depresivos y en enfermos que sufren un trastorno depresivo recurrente (F33) a menudo se presentan pensamientos obsesivos durante sus episodios de depresión. En ambas situaciones el incremento o la disminución en la gravedad de los síntomas depresivos se acompaña por lo general por cambios paralelos en la gravedad de los síntomas obsesivos.

El trastorno obsesivo-compulsivo es tan frecuente en varones como en mujeres y la personalidad básica suele tener rasgos anancásticos destacados. El comienzo se sitúa habitualmente en la infancia o al principio de la vida adulta. El curso es variable y, en ausencia de síntomas depresivos significativos, tiende más a la evolución crónica.

**TABLA IIc: DIAGNOSTICO DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS
EN LA CIE-10**

Para un diagnóstico definitivo deben estar presentes y ser una fuente importante de angustia o de incapacidad durante la mayoría de los días al menos durante dos semanas sucesivas, síntomas obsesivos, actos compulsivos o ambos. Los síntomas obsesivos deben tener las características siguientes:

- a) son reconocidos como pensamientos o impulsos propios;
- b) se presenta una resistencia ineficaz a por lo menos uno de los pensamientos o actos, aunque estén presentes otros a los que el enfermo ya no se resista;
- c) la idea o la realización del acto no deben ser en sí mismas placenteras (el simple alivio de la tensión o ansiedad no debe considerarse placentero en este sentido) y
- d) los pensamientos, imágenes o impulsos deben ser reiterados y molestos.

TABLA IIId: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y TERMINOS DE INCLUSION DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN LA CIE-10

La diferenciación entre trastorno obsesivo-compulsivo y un trastorno depresivo puede ser muy difícil ya que los síntomas obsesivos y depresivos coexisten con mucha frecuencia. Durante un episodio agudo debe darse prioridad a los síntomas que primero aparecieron y si ambos están presentes en la misma intensidad es mejor considerar la depresión como primaria. En trastornos crónicos se dará prioridad a los síntomas que persisten más frecuentemente en ausencia de los otros.

Ataques de pánico ocasionales o síntomas fóbicos leves no excluyen el diagnóstico. Sin embargo, los síntomas obsesivos que se presentan en el curso de la esquizofrenia, del síndrome de Gilles de la Tourette o de trastornos mentales orgánicos deberán ser considerados como parte de estos trastornos.

Es útil distinguir entre pensamientos obsesivos y actos compulsivos aunque frecuentemente coexistan, y destacar los que predominan, porque a menudo requieren diferentes tratamientos.

Incluye:

neurosis obsesivo-compulsiva

neurosis obsesiva

neurosis anancástica

TABLA IIe: TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO CON PREDOMINIO DE PENSAMIENTOS O RUMIACIONES OBSESIVOS EN LA CIE-10

Pueden tomar la forma de ideas, imágenes mentales o impulsos a actuar. Su contenido es muy variable, pero se acompañan casi siempre de malestar subjetivo. Por ejemplo, a una mujer le puede atormentar el temor de no poder resistir en algún momento el impulso de matar al hijo querido, o por la cualidad obscena o blasfema y ajena a sí mismo de una imagen mental recurrente. A veces las ideas son simplemente banales en torno a una interminable y casi filosófica consideración de alternativas imponderables. Esta consideración indecisa de alternativas es un elemento importante en muchas otras rumiaciones obsesivas y a menudo se acompaña de una incapacidad para tomar las decisiones, aún las más triviales, pero necesarias en la vida cotidiana.

La relación entre rumiaciones obsesivas y depresión es particularmente íntima y se elegirá el diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo sólo cuando las rumiaciones aparecen o persisten en ausencia de un trastorno depresivo.

TABLA IIIf: TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO CON PREDOMINIO DE ACTOS COMPULSIVOS (RITUALES OBSESIVOS) EN LA CIE-10

La mayoría de los actos compulsivos se relacionan con la limpieza (en particular el lavado de las manos), con comprobaciones repetidas para asegurarse de que se ha evitado una situación potencialmente peligrosa, o con la pulcritud y el orden. En la conducta manifiesta subyace por lo general un miedo a ser objeto o motivo de un peligro y el ritual es un intento ineficaz o simbólico de conjurar ese peligro. Los rituales compulsivos pueden ocupar muchas horas de cada día y suelen acompañarse a veces de una marcada incapacidad de decisión y de un enlentecimiento. En conjunto, son tan frecuentes en un sexo como el otro, pero el lavado de manos ritual es más frecuente en las mujeres y el enlentecimiento sin repeticiones es más común en los varones.

Los rituales están menos íntimamente relacionados con la depresión que los pensamientos obsesivos y responden con mayor facilidad a las terapéuticas de modificación del comportamiento.

TABLA IIg: TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO CON MEZCLA DE PENSAMIENTOS Y ACTOS OBSESIVOS EN LA CIE-10

La mayoría de los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo presentan tanto pensamientos obsesivos como compulsiones. Esta subcategoría debe ser usada cuando ambos son igualmente intensos, como es frecuente, aunque es útil especificar sólo uno cuando destaca con claridad ya que pensamientos y actos pueden responder a tratamientos diferentes.

**TABLA III: CRITERIOS DE INVESTIGACION DE LOS
TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN LA CIE-10**

- | | |
|----|---|
| A. | Deben estar presentes ideas obsesivas o actos compulsivos (o ambos) durante la mayoría de los días durante un periodo de POR LO MENOS DOS SEMANAS. |
| B. | Las obsesiones (pensamientos, ideas o imágenes) y compulsiones (actos) comparten las siguientes características, todas las cuales deben hallarse presentes. <ol style="list-style-type: none">1) El enfermo las reconoce como propias y no como impuestas por otras personas o influidas externamente.2) Son reiteradas y desagradables, y por lo menos una de la obsesión o compulsión presente debe ser reconocida como carente de sentido.3) El sujeto intenta resistirse a ellas (aunque con el tiempo la resistencia a algunas obsesiones o compulsiones puede volverse mínima). El enfermo opone resistencia sin éxito. Por lo menos una de las obsesiones o compulsiones presentes es resistida sin éxito.4) El llevar a cabo las obsesiones o compulsiones no es en sí mismo placentero, lo cual debe distinguirse del alivio temporal de la ansiedad o tensión. |
| C. | Las obsesiones o compulsiones producen malestar o interfieren con las actividades sociales o el funcionamiento normal del sujeto, por lo general por el tiempo que consumen. En las Pautas para el Diagnóstico se menciona la temática mas frecuente de las obsesiones y compulsiones. |

Hay autores (Insel y Akiskal, 1986), que al igual que el D.S.M.-III para trastornos afectivos , proponen la frase "con síntomas psicóticos" para los casos severos de T.O.C. en donde los pensamientos intrusivos adquieren la cualidad de delirantes , y los pacientes aceptan más que resistirse a ellos. No hay que olvidar que los clásicos franceses se referían al trastorno obsesivo en términos de locura y actualmente hay autores que emplean a veces la denominación de psicosis obsesivas para referirse a cuadros obsesivos especialmente graves.

Su nexa con las psicosis se encuentra en la absurdidad y carencia de sentido de muchas percepciones obsesivas, la génesis de muchos de estos cuadros, que en ocasiones emergen de forma súbita, incoercible e incomprensible, y la capacidad invasiva y destructiva del fenómeno. La conciencia de enfermedad, a veces relativa, pero siempre presente, la ausencia de intencionalidad exterior (auto-referencia) y la ausencia de deterioro, ponen, sin embargo, distancias entre el T.O.C. y las psicosis (Vallejo, 1985; Costa-Molinari, 1971b).

Fallon y cols (1990) hacen referencia en su artículo a la escrupulosidad moral o religiosa exagerada, por no merecer una mención especial en el DSM III-r y sugieren que en muchos casos es una manifestación del T.O.C. y debería ser incluido como ejemplo de pensamientos intrusivos en los criterios del T.O.C. del DSM-IV.

ETIOPATOGENIA.**Epidemiología de los trastornos obsesivo-compulsivos.**

La presencia de pensamientos recurrentes y molestos (obsesiones) o conductas repetitivas, relativamente estereotipadas, que el individuo se siente forzado a realizar (compulsiones), pero que reconoce como irracionales o exageradas, ha sido conocido a lo largo de la historia como: escrúpulos, melancolía religiosa, locura de la duda, neurosis obsesiva, enfermedad obsesiva y más recientemente, como trastorno obsesivo-compulsivo (APA, 1.987).

De ser considerado durante el siglo XIX como una forma de psicosis, pasó a incluirse dentro de lo definido psicodinámicamente como neurosis. Esta nueva identidad, de alguna forma ha retrasado su investigación. La ineficacia de los enfoques psicoterapéuticos por un lado y los avances obtenidos mediante tratamientos biológicos por otro, han impulsado de nuevo su investigación, en la línea de la búsqueda de factores orgánicos para explicar su etiología.

Hasta hace diez años el trastorno obsesivo-compulsivo era considerado una enfermedad rara y con muy mal pronóstico (Rasmussen y Tsuang, 1.984). Hasta entonces, las estimaciones epidemiológicas se basaban en estudios retrospectivos en pacientes ingresados. Las investigaciones contaban con problemas metodológicos importantes, debido a la falta de entrevistas estructuradas y de criterios diagnósticos homogéneos.

Rüdin, en 1.953, estimaba que la prevalencia de este trastorno era de cinco de cada mil habitantes, aunque la mayoría de los investigadores sospechaban que el trastorno era más frecuente en la población general de lo que los estudios iniciales indicaban. Se intuía que

dadas las características de la enfermedad, en las que el paciente es consciente de lo que pasa, que teme estar "volviéndose loco" y, por tanto, ser estigmatizado, retrasa comentar sus síntomas a médicos e incluso a sus propios familiares, en algunos casos hasta que la incapacitación ocasionada por el trastorno, le impide aguantar más. Se calcula una media de 7.5 años, según diferentes autores, entre el inicio de los síntomas y la petición de ayuda médica (Olivares y Vallejo, 1987).

En 1984 se obtuvieron los primeros resultados de un estudio epidemiológico a gran escala, realizado en los EE.UU. (Mayers y cols., 1984; Robins y cols., 1984), mostrando unos resultados de 50 a 100 veces superiores a lo que Rüdín estimaba en 1953. Los datos iniciales, basados en aproximadamente 10.000 habitantes, estimaban que el 2,5% de la población estudiada, tenía antecedentes de síntomas obsesivo-compulsivo en su vida, suficientes como para satisfacer los criterios diagnósticos del DSM-III de trastorno obsesivo-compulsivo (APA, 1980) y, que el 1,6% había tenido el trastorno en los seis meses previos a la entrevista. Si estos datos son correctos, el T.O.C. sería el cuarto trastorno psiquiátrico más frecuente, después de las fobias, el abuso de sustancias, y el trastorno depresivo mayor. Su prevalencia en este estudio fue dos veces superior a la esquizofrenia o a los trastornos de pánico.

El análisis final de los datos se obtuvo en 1988 y fue consistente con los datos originales publicados en 1984 (Karno y cols., 1988). Estos datos fueron posteriormente validados por un estudio epidemiológico de 3.258 residentes de Edmonton en EE.UU. llevado a cabo por Blanc y cols. en 1988, obtuvo una prevalencia del 3% y del 1,6% en los seis meses previos.

Estos resultados han sido criticados por diversos autores, por una parte por haber sido

realizada la entrevista por personal no especializado y por otra parte por considerar que se habían incluido pacientes con mínima incapacidad social u ocupacional secundaria a los síntomas.

Flament y cols., en 1988, en un estudio riguroso en cuanto a los criterios de inclusión, estima la prevalencia del trastorno obsesivo-compulsivo en la población general entre el 1 % y el 2 %. Utilizaron el cuestionario para obsesiones de Leyton sobre una muestra de 5.108 estudiantes. Flament estableció un punto de corte en la severidad de la sintomatología; aquellos estudiantes que tenían puntuaciones altas fueron de nuevo evaluados, esta vez, por un especialista en psiquiatría, para confirmar la presencia o ausencia de T.O.C. Los datos de este estudio fueron extrapolados a la población general.

Este aumento ha quedado reflejado en el cambio del comentario del DSM-III (APA, 1980) de donde dice "el trastorno es aparentemente raro en la población general" a "las formas leves del trastorno pueden ser relativamente frecuentes" en el DSM-III-r (APA, 1987).

En 1993, Degonda, publica un estudio longitudinal, en el que estudia un cohorte de sujetos jóvenes adultos suizos, el periodo de seguimiento fueron once años. La tasa de prevalencia vida a los treinta años para T.O.C. fue de 5.5%. La edad de aparición del trastorno era a los 17.1 +/- 4.9 años, para los varones y de 19.1 +/-5.1 para las mujeres. También encontraron asociaciones entre el T.O.C. con todas las formas de depresión, y con otros trastornos de ansiedad como la fobia social y la agorafobia. También, encontraron que existía una cierta estabilidad en la sintomatología, lo que estos autores interpretan, como que los pacientes con T.O.C., aprenden a vivir con sus síntomas, sin sufrir.

Reinzherz y cols (1993), en una población de 386 adolescentes de raza blanca, encuentran que las tasas de prevalencia vida para el consumo /dependencia de alcohol era de 34.5 %, las fobias presentaban una tasa de 22 %, el abuso de drogas de 9.4 %, depresión mayor de un 9.4 %, trastorno de estrés postraumático era de un 6 % mientras que la prevalencia para el T.O.C. era de un 2.1 %.

Rasmussen y cols. (1985) encuentran que pacientes con T.O.C. crónico con compulsiones de lavado de manos con frecuencia son vistos por especialistas en dermatología. De una serie de 22 casos, sólo 8 fueron remitidos al psiquiatra. Lo que este autor sugiere es que los dermatólogos son capaces de diagnosticar trastornos de ansiedad y depresión, pero que el trastorno obsesivo compulsivo lo reconocen rara vez.

El T.O.C. afecta con la misma frecuencia a ambos sexos. Los datos de la literatura sugieren que un tercio de los casos empiezan alrededor de los quince años, y la mayoría lo hacen antes de los veinte. Rasmussen y cols. citan como edad media de aparición los 19,8 años, con una desviación de 9,6 años. Rapoport (1992) publica un caso en el que la edad de aparición fueron los 2 años. Durante la infancia y la pubertad es más frecuente que el T.O.C. se desarrolle en varones, mientras que en las mujeres suele aparecer al comienzo de los veinte años. Los síntomas en las mujeres empeoran durante el embarazo o durante la menstruación. En edades geriátricas, los factores orgánicos son la causa más frecuente de la sintomatología obsesivo-compulsiva.

Por otra parte, Neziroglu y cols.(1992) evalúan a un grupo de mujeres con trastornos obsesivo-compulsivo en las que un 39 % desarrollaron la sintomatología durante el embarazo.

Pero, todavía no está claro porqué durante el embarazo aumenta este trastorno y sin embargo, no lo hacen otros como la depresión que aparece en el postparto. Además, estos autores no notaron que el embarazo en estas mujeres fuera una situación especialmente estresante. Se sabe que las hormonas esteroideas ejercen una influencia en el sistema serotoninérgico. Quizás cambios en este sistema durante el embarazo pueden determinar la aparición del T.O.C. En diferentes estudios se ha podido comprobar como los estrógenos aumentan la síntesis y actividad en los núcleos dorsales del rafe mientras que la progesterona disminuye el acúmulo hipotalámico de serotonina. También se ha podido demostrar un aumento en las plaquetas de 5-HT durante el primer trimestre del embarazo. Schatzberg (1993) postula la hipótesis de que los cambios hormonales durante y después del embarazo producen cambios en la función aminérgica que serían determinantes de las variaciones en el comportamiento. El aumento de la secreción de esteroides gonadales durante el embarazo se asociaría a un aumento en el trastorno obsesivo-compulsivo, mientras que la disminución de estrógenos en el postparto se asociaría con un aumento en la incidencia de depresión.

Por el contrario, Sichel y col (1993), creen que el puerperio puede ser un factor de riesgo para desarrollar una patología obsesivo-compulsiva. Estudian un grupo de quince mujeres embarazadas que desarrollan sintomatología obsesivo-compulsiva durante el puerperio, todas cumplían criterios DSM-III-r para T.O.C.. Casi todas tenían pensamientos intrusivos de hacer daño a sus hijos, pero sin embargo ninguna tenía rituales obsesivos, posteriormente desarrollaron una depresión secundaria, todas presentaron una excelente respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

El T.O.C. es una enfermedad de curso crónico. Su sintomatología presenta exacerbaciones

y remisiones. Puede empeorar de forma aguda, pero lo más normal es que la sintomatología presente un curso subagudo. El grado de discapacidad que produce esta enfermedad es muy elevado.

Las nuevas técnicas de investigación permiten una mejor comprensión de las bases neuropsicológicas de esta enfermedad. En la actualidad puede ser diagnosticado con facilidad y existen, además, terapias efectivas que permiten a la mayoría de los pacientes recuperarse de esta terrible enfermedad.

Karno, dijo en 1988, "...la evidencia de que el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad mental común, como otros trastornos estigmatizados y escondidos en el pasado, demanda un tratamiento a gran escala".

Serotonina y trastornos obsesivo-compulsivos.

La serotonina (5-HT) es una amina biógena perteneciente al grupo de las indolaminas. Químicamente está constituida por un anillo indólico, formado por la fusión de un anillo bencénico y otro pirrólico, y por una cadena lateral etilamina. Fue descubierta en extractos de mucosa intestinal y en plasma. A raíz de su descubrimiento en cerebro de mamíferos (Amin y Cols, 1954) se consideró en seguida la posibilidad de que pudiera actuar como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC). Hoy en día se sabe que la 5-HT cumple los requisitos exigibles a un compuesto químico para que pueda ser considerado como neurotransmisor cerebral. La 5-HT, está localizada en neuronas específicas, de las que puede ser liberada mediante un estímulo despolarizante adecuado, produce efectos registrables sobre la excitabilidad neuronal y finalmente, sus acciones pueden ser mimetizadas o bloqueadas por fármacos que actúan sobre lugares de reconocimiento específicos (Del Rio, 1989).

La utilización de las técnicas bioquímicas de fluorescencia, así como de las más recientes técnicas inmunocitológicas, ha permitido la visualización de las diferentes vías serotoninérgicas existentes en el SNC (Emerson, 1983). Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas están localizadas exclusivamente en el tronco cerebral, en grupos existentes en el bulbo (B1-B4), protuberancia (B5-B6) y mesencéfalo (B7-B9). La mayor parte de estos, núcleos del rafe del tronco cerebral. Desde los grupos B1-B3 se proyectan fibras nerviosas a la médula espinal. El cerebelo recibe inervación de los grupos mesencefálicos B7 y B8, y posiblemente también de los grupos B6 de la protuberancia. Las fibras serotoninérgicas ascendentes pueden ser divididas en tres apartados: a) una vía medial que arranca del rafe protuberencial y mesencefálico (B5-B8) y que inerva principalmente el

hipotálamo y el área preóptica; b) una vía lateral que parte del rafe mesencefálico (B7-B9) y que inerva fundamentalmente las áreas corticales; c) una vía más lateral que arranca de los mismos núcleos mesencefálicos que antes y que inerva el sistema motor extrapiramidal (Azmitia y Segal, 1978).

Los receptores para la 5-HT fueron clasificados inicialmente en la periferia en dos subtipos fundamentales, D y M (Gaddum y Picarelli, 1957). En el SNC se postularon inicialmente dos subtipos distintos de lugares de reconocimiento para 5-HT, los denominados receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ (Peroutka y Snyder, 1979). Los receptores 5-HT₁ están marcados por 3(H)5-HT y 3(H)LSD y están asociados con la adenilciclase (Leysen y cols, 1984). Actualmente se ha podido comprobar que el receptor 5-HT₁ comprende cuatro subtipos, que se denominan 1A, 1B, 1C y 1D (Peroutka, 1988). De estos subtipos, los receptores 5-HT_{1A} están presentes en la corteza frontal y en el hipocampo del ser humano. Estudios electrofisiológicos sugieren que los autoreceptores serotoninérgicos localizados en los cuerpos celulares del rafe dorsal deben ser del tipo 5-HT_{1A} (Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990). Los receptores 5-HT_{1C} se han encontrado en la corteza cerebral y en los plexos coroideos (Hoyer y cols, 1986a,b). Se ha comprobado, por otra parte, que los receptores centrales de 5-HT₂ son asimilables a los receptores periféricos que Gaddum y Picarelli denominaron D; estos receptores tienen alta afinidad por la 3(H)piperona, son marcados por ketanserina y son de localización principalmente postsináptica. Por último, se ha encontrado también en el SNC un lugar de reconocimiento distinto para serotonina al que se ha denominado 5-HT₃ que, en cierta medida, es asimilable a los receptores periféricos M (Kilpatrick, y cols, 1987). En principio se pensaba que los receptores 5-HT₂ eran homogéneos, pero hay datos que sugieren que estos receptores existen en dos estados de afinidad (Peroutka, 1985) y/o que los receptores

5-HT_{1c} posiblemente pertenezcan a la clase de receptores 5-HT₂ (Hoyer, 1988).

Los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} y 5-HT₂ se han encontrado en el hipotálamo humano, indicando que uno o más de estos receptores deben estar relacionados con la mediación de las respuestas neuroendocrinas a los agentes serotoninérgicos centrales (Pazos y cols, 1988; Coccaro y cols, 1990).

La serotonina se sintetiza a partir del triptófano, que es captado por la terminación nerviosa, este triptófano penetra al interior y es degradado enzimáticamente por la triptófano-hidroxilasa, dando lugar a 5-hidroxitriptófano (5-HTp), que por medio de una enzima inespecífica, la levoaminoácidoaromático descarboxilasa, va a producir, la serotonina, que se almacena en vesículas. Cuando llega el impulso nervioso se modifica la permeabilidad iónica de la membrana, permitiendo la entrada del ión calcio que, una vez en el interior de la terminación sináptica, reacciona con su receptor específico (calmodulina), poniendo en marcha la liberación del neurotransmisor que actúa sobre los receptores específicos de la serotonina. Parte de la serotonina liberada va a ser recaptada nuevamente por un proceso de transporte activo; posiblemente este proceso de recaptación dependa de unos receptores específicos que tengan un ligando endógeno. La serotonina que no es recaptada, es captada por las células vecinas, existiendo una regulación neuronal de este proceso de liberación (Fig. 3). Por una parte, la serotonina recaptada, que entra libre en el citoplasma, es degradada por la monoaminoxidasa (MAO), de manera que se establece un equilibrio entre la serotonina que está libre en el citoplasma y la serotonina almacenada en las vesículas. En el cerebro existen 2 tipos de MAO, la MAO-A y la MAO-B; la 5-HT es inactivada preferentemente por la MAO-A. Por otra parte, existe la regulación a través de receptores presinápticos, que son

de dos tipos: los denominados autorreceptores, es decir, los receptores que son sensibles al propio neurotransmisor, el cual estimula, induciendo a través de una modificación por unas proteinquinasas, una disminución de la síntesis, por una parte, y de la liberación, por otra; es decir el propio neurotransmisor frena su liberación y hay otros receptores presinápticos que son sensibles a otros neurotransmisores, como pueden ser noradrenalina, GABA, dopamina u otros posibles neurotransmisores (Cuenca, 1988).

En cuanto a las funciones fisiológicas, son muchas las que clásicamente han sido asignadas a este neurotransmisor. Por lo que se refiere a las vías descendentes, ha sido ampliamente estudiado el papel de la 5-HT en el sistema inhibitorio de control del dolor (Bond, 1986). Sewel y Lee (1980), al investigar el efecto de la manipulación farmacológica de la 5-HT en la actividad antinoceptiva de la morfina y dos encefalinas análogas sintéticas en ratones y ratas, comprobaban que la inyección central de 5-HT y el pretratamiento periférico con clomipramina (CMI) potenciaba la analgesia tanto de la morfina como de las encefalinas sintéticas, mientras que las dosis periféricas de ciproheptadina, lesiones en el rafe medio dorsal y el pretratamiento con reserpina atenuaban la analgesia opiacea. En el grupo pretratado con reserpina, la inyección central de 5-HT restablecía la actividad antinoceptiva de la morfina, lo que sugiere que la 5-HT sea posiblemente una de las aminas relacionadas con la inducción de analgesia de la morfina y encefalinas; esto está de acuerdo con trabajos en los que la CMI ha resultado útil para el tratamiento del dolor (Beaumont, 1973). La analgesia provocada por la acupuntura ha mostrado ser reversible con naloxona (Pome-Rantz y Chiu, 1976), luego las endorfinas y encefalinas deben intervenir y por lo tanto la CMI puede aumentar el efecto del tratamiento del dolor con la acupuntura.

Las vías ascendentes parecen controlar un amplio número de funciones fisiológicas como pueden ser la regulación de la temperatura corporal, la regulación del sueño (Vela y Fernández-Camacho, 1987), del hambre (Gardier y cols, 1989), la actividad sexual (González y cols, 1989); o la actividad motora y el aprendizaje (Besson, 1983).

La 5-HT sufre influencias ambientales; Asberg y cols (1984a) describen como en el mismo individuo, las concentraciones de 5-HIAA en el LCR presentan variaciones estacionales, con una importante caída al principio del otoño, que puede relacionarse con la variación de incidencia estacional de los trastornos afectivos. En monos machos adultos, la cantidad total de 5-HT en sangre puede variar por factores sociales y ambientales (Raleigh y cols, 1984). Los machos dominantes tienen una concentración mayor que aquellos subordinados o que viven en grupos de machos únicamente; la ganancia o pérdida del estatus social se acompañaba del correspondiente incremento o disminución de la concentración total de 5-HT en sangre; el aislamiento temporal también reducía los niveles.

La alimentación también tiene su influencia, así la ingesta de comidas con muchas proteínas produce una disminución de la absorción del triptófano, que tiene que competir con otros aminoácidos, pero la absorción de triptófano aumenta cuando la alimentación tiene más carbohidratos, debido a la falta de competencia y porque los hidratos de carbono inducen un incremento de la secreción de insulina que produce la liberación de triptófano desde el músculo a la sangre.

Métodos de estudio de la función serotoninéica.

Una de las estrategias más importantes es la medición de la concentración de 5-HT, sus precursores: triptófano y 5-hidroxitriptófano o su metabolito, 5-hidoxiindolacético (5-HIAA) en los fluidos corporales. En general, el metabolito da una información clara sobre el recambio de la sustancia activa (Banki y Molnar, 1981a). Respecto a la excreción urinaria de 5-HIAA, Bertilsson y cols (1982) comprueban que no está correlacionada con su nivel en el LCR ni disminuye tras la administración de CMI; en cambio la concentración de 5-HIAA del LCR sí refleja alteraciones centrales ya que el tratamiento con antidepresivos que inhiben la recaptación de 5-HT, reducen las concentraciones de 5-HIAA del LCR (Siwers y cols, 1977; Bertilsson y cols, 1980). Durante años la punción lumbar ha sido la principal vía para este tipo de investigación, tanto en condiciones basales como mediante estrategias como la técnica del probenecid (Van Praag y cols, 1970, 1973) que da una información más cinética ya que al bloquear la reabsorción de 5-HIAA del LCR, permite la medición del incremento tras su administración.

Los estudios del LCR (López-Ibor y cols, 1985) han podido demostrar una correlación entre las bajas concentraciones de 5-HIAA y las tendencias suicidas, de acuerdo con estudios previos de otros grupos de investigación (Banki y Arato, 1983; Asberg y cols, 1984b).

Los estudios en LCR presentan varios problemas metodológicos, entre los que están factores como la edad, sexo, peso corporal, tratamientos previos, variaciones circadianas y estacionales, lugar escogido para realizar la punción, cantidad extraída y diferentes técnicas de laboratorio (Asberg y cols, 1984a). Por otra parte los estudios sobre la secreción,

circulación y reabsorción del LCR (Bulat, 1984), muestran que el metabolismo espinal está sobrerrepresentado, con lo que no refleja exactamente el metabolismo central. Además la información obtenida del LCR es puntual con lo que no proporciona a veces información suficiente sobre el metabolismo de los neurotransmisores. La tercera dificultad es la obtención de controles y el hecho de que la punción lumbar no sea una exploración rutinaria en psiquiatría.

Un segundo acercamiento es estudiar modelos periféricos de células serotoninérgicas, como las plaquetas, en las que se pueden medir las diferencias de concentración y actividad de las enzimas relacionadas con el metabolismo de la serotonina (Oreland y cols, 1981). También se puede medir el contenido de 5-HT, los receptores de 5-HT y los lugares de unión de 3H-imipramina (Langer y cols, 1980).

Una tercera estrategia es el estudio de los cambios bioquímicos inducidos por psicofármacos con actividad serotoninérgica. Sin embargo la mayoría de estos fármacos no son lo suficientemente "limpios" y tienen efectos en diferentes sistemas neurotransmisores. Por ejemplo la clorimipramina, un potente bloqueador de la recaptación de 5-HT, se metaboliza a demetil-clorimipramina (DCMI) que tiene un perfil más noradrenérgico. Por otra parte la metabolización depende de la edad, la vía de administración, enfermedades concomitantes, otros tratamientos y factores idiosincrásicos (López-Ibor, 1982). De los precursores de la 5-HT, sólo un 1 % del triptófano administrado vía oral alcanza el cerebro, después de competir en la absorción con otros aminoácidos; el 5-hidroxitriptófano no sólo se incorpora a las neuronas serotoninérgicas, sino también a las noradrenérgicas (Moir y Eccleston, 1968). Los más recientes fármacos inhibidores de la recaptación de 5-HT producirán mejor información,

aunque siempre habrá que interpretarlo teniendo en cuenta su interferencia con múltiples sistemas.

Por último el acercamiento quizá más prometedor son las llamadas "sondas" neuroendocrinas serotoninérgicas que consiste en la administración de sustancias que interfieren con la actividad de la 5-HT midiendo la modificación de la concentración periférica de hormonas, cuya secreción está controlada por factores hipotalámicos influidos por la serotonina. Por ejemplo la secreción de Prl es bloqueada por la dopamina y controlada por un "feed-back" negativo. Varios factores incrementan el efecto dopamínico (noradrenalina, adrenalina, acetilcolina). La 5-HT y otros factores (tales como melatonina o péptidos endógenos) producen un efecto opuesto. Así diferentes drogas que actúan en la liberación de 5-HT, recaptación, actividad del receptor y metabolismo producirán una modificación de la secreción de Prl, dependiendo del estado metabólico de la 5-HT, sirviendo como una medida indirecta del mismo (Laackmann y cols, 1990).

La 5-HT es capaz de regular la secreción del complejo hipotálamo-hipofisario. En respuesta a agonistas serotoninérgicos se secretan varias hormonas hipofisarias: prolactina (Prl), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona del crecimiento (GH), y la enzima renina (Fuller, 1981; Meltzer, 1982; Leong, 1983; Preziosi, 1983). La relación de las vías serotoninérgicas con estas respuestas proviene de estudios que utilizan la administración intraventricular de 5-HT y la estimulación eléctrica de las células serotoninérgicas en el área del rafe (Advis y cols, 1979; Krulich y cols, 1979). El tratamiento con p-clorofenilalanina que impide la síntesis de 5-HT o la lesión quirúrgica de los núcleos dorsales del rafe, alteran la respuesta a los agonistas serotoninérgicos (Quattrone y cols, 1981). Es importante

detenemos en la capacidad de la 5-HT de estimular la secreción de hormonas hipofisarias, ya que es la base del test neuroendocrino utilizado en la presente tesis; mediante la medición de la Prl, la GH y el cortisol a través del estímulo provocado por la CMI, conoceremos de forma indirecta la función serotoninérgica central.

Prolactina: La Prl es una hormona hipofisaria que se sintetiza en la adenohipófisis. Está compuesta por unos 198 aminoácidos (AA). En el adulto, los niveles de la mujer son ligeramente superiores a los del hombre, pero los rangos de ambos se superponen bastante. En la mujer fértil las tasas de Prl se elevan durante la fase folicular siendo máximas durante la ovulación, para volver luego a disminuir durante la fase luteínica (Bäckström y cols, 1982). Con la llegada de la menopausia los niveles de la mujer y del hombre se equiparan (Djursing y cols, 1981). La secreción de Prl es pulsátil; en su regulación intervienen los corticosteroides, las aminas biógenas y las endorfinas (Nira, 1985). Su secreción se ve afectada por el sueño, apareciendo el pico máximo a las 5-8 horas después de dormirse, aunque rara vez excede de los 30 ng/ml (Frantz, 1987). Los niveles se mantienen más o menos constantes a lo largo del año.

Existe un factor hipotalámico inhibidor de la Prl (PIF), parece ser que la dopamina es el mismo PIF o por lo menos una parte primordial de su estructura (Thorner y Evans, 1984). De las tres vías dopaminérgicas del SNC, mesolímbicocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular, sólo esta última interviene en la secreción de Prl.

Otros agentes inhibidores son la adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, histamina y neuropéptidos: gastrina, neurotensina, vasopresina y bradikinina.

Diversas sustancias con actividad serotoninérgica pre y postsináptica tienen capacidad para incrementar los niveles plasmáticos de Prl. El mecanismo por el cual estimulan la secreción de Prl es aún controvertido, pero no parece estar relacionado con la dopamina (Kaji y cols, 1985). La Prl se libera en respuesta al estrés, esta respuesta puede estar mediada por los opiáceos (Benker y cols, 1990).

Otros agentes estimulantes de la Prl son el GABA, los opiáceos, la histamina y neuropéptidos: VIP, sustancia P, colecistokinina, neurotensina y vasopresina.

Cortisol: La secreción del cortisol depende de la de ACTH, y esta es liberada por la hipófisis de forma circadiana, y también el cortisol sigue este patrón. La cortisolemia alcanza su punto más bajo hacia la medianoche y su punto más alto en las primeras horas de la mañana (12-25ng/ml). La 5-HT estimula la cascada hormona liberadora de ACTH (CRH)-ACTH-Cortisol. También estimulan el cortisol la acetilcolina, la histamina y neuropéptidos: vasopresina, angiotensina, colecistokinina. Es inhibido por el GABA.

Precursores de la síntesis de serotonina: l-triptófano: El l-triptófano es el aminoácido de la dieta precursor de la síntesis de 5-HT. Dosis orales elevadas incrementan la concentración de 5-HT de plaquetas sanguíneas humanas e incrementan el principal metabolito de la 5-HT, el 5-HIAA en plasma, LCR y orina; lo cual es indicativo de aumento de la síntesis y recambio de la 5-HT.

Las investigaciones en seres humanos que emplean dosis menores de 90 mg/Kg no muestran un incremento significativo en la Prl plasmática (Fraser y cols, 1979; Glass y cols, 1980;

Westenberg y cols, 1982); mientras que sí se comprueba empleando dosis de 90 a 150 Mgrs/Kg (Wiebe y cols, 1977; Hyypa y cols, 1979; Woolf y Lee, 1977). Empleando la vía intravenosa (más de 100Mgr/Kg) se producen aumentos significativos de la Prl plasmática sobre la basal (Charney y cols, 1982; Macindoe y Turkinson, 1973). Estos resultados sugieren que se requieren dosis mayores de 100 mg/Kg para incrementar la Prl plasmática de forma significativa en sujetos sanos y que incluso puede ser necesaria la vía intravenosa para producir tal efecto. Se comprueba que el pretratamiento con el antagonista serotoninérgico metisergida disminuye el incremento de Prl ocasionado por el l-triptófano (Macindoe y Turkinson, 1973), lo que sugiere que dicho aumento está mediado por un mecanismo serotoninérgico. Los antagonistas de los receptores 5-HT₂: ketanserina y ritanserina no disminuyen la respuesta de Prl al triptófano, lo que sugiere que el fenómeno está mediado principalmente por receptores 5-HT₁ (Price y cols, 1990a).

La respuesta de la Prl al triptófano es aplanada en pacientes deprimidos (Price y cols, 1990a), en cambio Charney y cols (1988) obtienen respuestas de Prl plasmática aumentadas en el T.O.C.

Por otra parte las modificaciones de GH inducidas por l-triptófano en gran parte de los estudios (Glass y cols, 1980; Hyypa y cols, 1979; Charney y cols, 1982; koulu, 1982) demuestran un incremento significativo, pero no en todos (Westenberg y cols, 1982; Macindoe y Turkinson, 1973). De igual forma el incremento de la GH es inhibido cuando se emplea previamente el antagonista serotoninérgico ciproheptadina (Fraser y cols, 1979). En el caso de la GH la relación dosis respuesta y la relación con la vía de administración es menos clara que con la Prl. Así hay incrementos significativos de GH tras la administración

de 2 gr de l-triptófano oral (Hyypa y cols, 1979), pero no lo hay tras la infusión de 10 gr intravenosos (Macindoe y Turkinson, 1973). Los efectos del l-triptófano en el cortisol y la ACTH plasmáticos son variables.

L-5-hidroxi-triptófano: El aminoácido l-triptófano pasa a 5-HTp únicamente por la acción de la triptófano hidroxilasa presente en las neuronas serotoninérgicas; pero el 5-HTp, precursor inmediato de la 5-HT, puede ser descarboxilado por la l-aminoacidoaromático descarboxilasa inespecífica presente en muchos sistemas monoaminérgicos y en otras células, por lo que se ha cuestionado su especificidad como agonista serotoninérgico. La administración intravenosa de 5-HTp a sujetos pretratados con un inhibidor de la descarboxilasa, ha producido un incremento significativo de la Prl, más pronunciado en mujeres que en hombres (Wirtz-Justice y cols, 1976; Puhlinger y cols, 1976; Lancranjan y cols, 1977). Tras su administración oral (200Mg) se incrementa la Prl en algunos estudios (Kato y cols, 1974; Yoshimura y cols, 1973), pero no en otros (Handwerger y cols, 1975; Beck-Peccoz y cols, 1976). Respecto a la GH los resultados de la administración oral de 5-HTp son diversos. En un estudio que incluía placebo (Handwerger y cols, 1975) no se hallaron diferencias significativas; en cuanto a la administración intravenosa en sujetos pretratados durante 3 días con un inhibidor de la descarboxilasa, la infusión de 200 mg de 5-HTp producía un incremento significativo de la GH sobre la basal y también significativo con respecto al placebo (Puhlinger y cols, 1976; Lancranjan y cols, 1977) y la administración del antagonista del receptor serotoninérgico, ciproheptadina después del 5-HTp disminuía el incremento de la GH (Nakai y cols, 1974). Los efectos del 5-HTp en el cortisol y la ACTH son variables. Imura y cols (1973) demuestran un incremento significativo de ambos tras 150 Mgrs orales de 5-HTp. En cambio, Westenberg y Cols (1982) no pudieron demostrar un

cambio significativo en el cortisol y Meltzer y cols (1983a, 1984) encontraron incrementos significativos del cortisol tras la administración oral de 200 mg de 5-HTp.

Agentes liberadores de serotonina: Fenfluramina: La fenfluramina es un agente anoréxico parecido en estructura a la anfetamina, pero sin propiedades estimulantes. Datos bioquímicos indican que las propiedades agonistas serotoninérgicas de la fenfluramina derivan de su capacidad para producir una liberación rápida de 5-HT (Trulson y Jacobs, 1976; Kannengieser y cols, 1976; Cleinschmidt y Mc Guffin, 1978). También puede inhibir la recaptación de 5-HT (Garattini y cols, 1975), y los estudios de unión con el receptor sugieren que tanto la fenfluramina como su principal metabolito la norfenfluramina, pueden tener actividad agonista, aunque débil, del receptor serotoninérgico (Garattini y cols, 1979). Dependiendo del isómero su acción es más o menos específica; así la d-fenfluramina afecta los niveles de 5-HT, el metabolismo y la síntesis, con escasos efectos en los niveles de catecolaminas. Todo lo contrario es válido para la l-fenfluramina (Invernizzi y cols, 1986).

Hay estudios neuroendocrinos que muestran que la administración oral o intravenosa de fenfluramina incrementa los niveles plasmáticos de Prl en controles sanos (Slater y cols, 1976; Quattrone y cols, 1983; Siever y cols, 1984; Casanueva y cols, 1984). La elevación era proporcional a la dosis administrada oralmente (20 a 100Mg); se producían incrementos significativos a la dosis de 60, 80 ó 100 (Quattrone y cols, 1983). Dos mg de metergolina, un antagonista selectivo del receptor serotoninérgico, bloquean completamente el incremento de Prl producido con 60 mg de fenfluramina (Quattrone y cols, 1983). La fenfluramina también incrementa los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH (Lewis y Sherman, 1984); los incrementos eran proporcionales a la dosis empleada (entre 0,5-1,5 mg/Kg) y la respuesta

se aplanaba de forma significativa con el pretratamiento con ciproheptadina, mientras que los niveles plasmáticos de fenfluramina permanecían inalterados. De igual forma la fenfluramina incrementa la respuesta del cortisol a la hipoglucemia inducida por la insulina (Balestreri y cols, 1975), pero no altera de forma significativa los valores de la GH (Casanueva y cols, 1984).

El grupo de López-Ibor Jr realizó un estudio de los diferentes subgrupos clínicos de trastornos depresivos, incluidos en el llamado "espectro afectivo" (López-Ibor y cols, 1988b) que abarca desde los trastornos de ansiedad hasta la depresión mayor con melancolía. Encuentran una correlación negativa entre el incremento de Prl y la mayor severidad del trastorno o por el hecho de ser endógeno según la escala de Newcastle. Estos datos parecen mostrar la presencia en la depresión de una respuesta aplanada de Prl y GH al estímulo serotoninérgico y el hecho de que ésta alteración bioquímica de fondo parece estar presente más en las depresiones clásicamente consideradas como más endógenas o más severas.

El grupo de López-Ibor Jr (1989a) ha presentado también los resultados obtenidos con el test de estimulación con fenfluramina en una muestra de 13 politoxicómanos (heroína y otras drogas) abstinentes, incluidos en un programa terapéutico con naltrexona. Los toxicómanos presentaban unos niveles de cortisol en plasma basales mayores que los controles y una respuesta menor del cortisol al estímulo serotoninérgico fenfluramínico.

Agonistas de los receptores serotoninérgicos: m-clorofenilpiperazina (m-CPP): Se trata de una piperacina aril sustituida que actúa directamente como agonista del receptor serotoninérgico. La m-clorofenilpiperacina (m-CPP) es un metabolito del antidepresivo

trazodone (Caccia y cols, 1982). La m-CPP produce elevaciones plasmáticas de Prl de hasta el triple de la basal en controles sanos y es dependiente de la dosis (Mueller y cols, 1985a). Los estudios en animales (Sills y cols, 1984) reflejan que la m-CPP actúa en los receptores 5-HT_{1B}, y en un estudio (Aloi y cols, 1984) en monos Rhesus se indica que el incremento de la Prl y de la GH, pero no del cortisol, se aplanaba empleando previamente el antagonista del receptor serotoninérgico metergolina. También se produce un incremento en la temperatura corporal y en las escalas del humor, incluyendo euforia y ansiedad (Mueller y cols, 1985a). El m-CPP produce respuestas neuroendocrinas alteradas en animales cuando hay cambios en los receptores serotoninérgicos cerebrales, cambios comportamentales o ambos (Invernizi y cols, 1981). Estos hallazgos sugieren que estos compuestos pueden ser utilizados para valorar posibles cambios en los receptores postsinápticos durante el tratamiento con fármacos psicoactivos, así como anomalías que puedan estar presentes en algunos trastornos psiquiátricos.

N-N-dimetilpiperazina: Se trata de un alucinógeno indólico con propiedades agonistas serotoninérgicas, incrementa la Prl, la GH y el cortisol, estos efectos son antagonizados mediante el pretratamiento con ciproheptadina (Meltzer y cols, 1983b).

Inhibidores de la recaptación de serotonina: clomipramina (CMI): La clomipramina (CMI) es un antidepresivo tricíclico con efecto potente en la inhibición de la recaptación de 5-HT. Su efecto farmacológico se basa en prolongar la estancia de la 5-HT en la hendidura sináptica. Quién realiza la acción farmacológica, a diferencia de los agonistas selectivos, es la propia 5-HT, por ello actuará de forma no selectiva en los diferentes receptores. Los inhibidores de la recaptación de serotonina, al parecer, también pueden incrementar

la transmisión serotoninérgica mediante la desensibilización de los autoreceptores serotoninérgicos terminales; al disminuir la capacidad de estos autoreceptores de inhibir la liberación de 5-HT (Blier y cols, 1990).

La CMI en administración oral es metabolizada entre un 30-70% en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. La CMI es muy lipofílica y tiene un amplio volumen de distribución (9-25 l/kg), pudiendo concentrarse en tejidos y órganos afines a las bases lipofílicas; por lo que los niveles plasmáticos son bajos. La DCMI, metabolito de la CMI, es más polar y tiene un menor volumen de distribución y una vida media plasmática mayor; posee actividad serotoninérgica menor y tiene un mayor efecto sobre el sistema noradrenérgico. EL cociente CMI/DCMI es variable entre los diversos sujetos dependiendo de la capacidad de cada uno para metabolizar la CMI. Se han descrito interacciones entre la CMI y los barbitúricos, haloperidol, IMAOS y consumo crónico de alcohol y tabaco (Peters y cols, 1990).

El uso de la vía intravenosa en vez de la oral, determina un cambio en el cociente entre los niveles del fármaco original y los de su metabolito activo, con un incremento del fármaco sin alteración de su metabolito. Al emplear la vía intravenosa, se evita el primer paso hepático, por lo que puede ser un buen marcador serotoninérgico (Trimble, 1990). Por otra parte se ha comprobado que el tratamiento crónico con CMI incrementa en la rata de forma progresiva las descargas en los núcleos septales laterales, que reciben fundamentalmente inervación serotoninérgica; en otras regiones donde la inervación serotoninérgica es muy pobre, el tratamiento no produce cambios, lo que sugiere que la acción de la CMI se debe primariamente a la interacción con el sistema serotoninérgico (Contreras y cols, 1990).

La administración intravenosa de 25 mg provoca incrementos en la Prl plasmática en varios estudios realizados en sujetos voluntarios sanos (Jones y cols, 1977; Laackman y cols, 1984a; Schmauss y Laackman, 1981). Las elevaciones de la Prl, sin embargo, no se correlacionaban con las concentraciones plasmáticas de CMI en 12 sujetos sanos (Laackman, 1984a). Varios estudios que emplean CMI oral o intravenosa obtienen resultados diversos. Francis y cols (1976), realizan tres estudios piloto. En el primero, tras la administración oral de 50 mg de CMI a 6 voluntarios sanos obtienen un aumento de la Prl en 3 de ellos a las 2 horas; en el segundo, en 10 voluntarios sanos la administración de 50 mg de CMI produce un incremento de la Prl a las 2-4 horas de la administración. El tercer estudio lo realizan en pacientes deprimidos hospitalizados sin tratamiento, la administración de CMI provoca un incremento significativo de la Prl a las 3-6 semanas del tratamiento comparado con los niveles basales, mientras que este incremento no se observaba en pacientes tratados con amitriptilina. Cole y cols (1976) al administrar dosis de 200-250 mg de CMI en infusión intravenosa a 21 pacientes diagnosticados de trastorno afectivo, sólo en 4 de ellos obtuvieron un aumento de los niveles de Prl. Jones y cols (1977) obtuvieron un incremento de la Prl plasmática a las 4 horas de la administración oral de 50 Mgrs de CMI en 4 voluntarios sanos y, después del tratamiento antidepresivo durante 28 días en 34 pacientes deprimidos, el incremento de Prl no se correlacionaba con los niveles de CMI plasmáticos, de DCMI o ambos, y el incremento era mayor en mujeres que en hombres.

Con respecto a la GH hay gran variabilidad individual, provocando aumentos definidos en sólo el 50% de los individuos que presentaban aumento de la Prl (Laackmann y cols, 1984a; Laackmann y cols, 1977). Queda una cuestión abierta y es el no encontrarse correlación entre la Prl y la concentración de CMI plasmática, una posible interpretación podría ser una

respuesta interindividual a esta sustancia que no depende de la concentración plasmática del fármaco (Laackmann y cols, 1984a).

Los estudios realizados con otras drogas inhibidoras de la recaptación de 5-HT como citalopram, alaproclate y zimelidina no han obtenido efectos neuroendocrinológicos significativos (Sylvalahti y cols, 1979); aunque estos y otros como la fluoxetina producen cambios de la Prl en roedores (Fuller, 1981).

Efectos de los antagonistas serotoninicos selectivos y otros fármacos en la respuesta hormonal de los agentes serotoninicos selectivos: Los antagonistas serotoninérgicos, metergolina, ciproheptadina y metisergida, bloquean de forma significativa la respuesta de Prl y cortisol al l-triptófano, a la fenfluramina y al m-CPP. Parece, tal como ha sido demostrado en ratas y primates, que estos antagonistas no selectivos 5-HT₁/5-HT₂ actúan en los lugares 5-HT₁, ya que los antagonistas selectivos 5-HT₂, ketanserina o ritanserina, no bloquean los efectos o producen un aumento de la respuesta de Prl al l-triptófano (Charig y cols, 1986; Idzikowski y cols, 1987).

Las respuestas de Prl, cortisol y GH al l-triptófano, 5-HTp o fenfluramina aumentan con el pretratamiento con una serie de fármacos que se supone incrementan la disponibilidad presináptica de 5-HT, litio y CMI (Slater y cols, 1976; Meltzer y cols, 1984; Charney y cols, 1984; Anderson y Cowen, 1986; Glue y cols, 1986). Parece ser que la acción primaria del litio en la 5-HT puede ser presináptica, con varios efectos secundarios postsinápticos, por lo que tiene un efecto neto de aumento de la función serotoninérgica (Price y cols, 1990b). La respuesta de Prl o cortisol al agonista m-CPP, no varía o disminuye durante el tratamiento

crónico con CMI (Zohar y cols, 1988). La respuesta de Prl a l-triptófano disminuía tras la administración aguda pero no crónica de diazepam (Nutt y Cowen, 1987). De igual forma, la respuesta aumentada de Prl a l-triptófano observada tras una dosis única de ritanserina desaparecía cuando esta era administrada durante dos semanas (Idzikowski y cols, 1987).

Otras pruebas indirectas de la función serotoninérgica central: Se han estudiado en humanos otras respuestas fisiológicas y comportamentales a agentes serotoninérgicos selectivos para valorar el estado funcional de los subsistemas serotoninérgicos centrales. La temperatura corporal se eleva por el agonista serotoninérgico m-CPP, en seres humanos, monos y ratas (Murphy y cols, 1989a; Aloï y cols, 1984; Wozniak y cols, 1989), y esta respuesta es bloqueada por el antagonista 5-HT₁/5-HT₂, metergolina (Mueller y cols, 1986). La administración crónica de CMI a humanos y ratas conduce a la disminución (*down-regulation*) de la respuesta hipertérmica al m-CPP (Zohar y cols, 1988; Wozniak y cols, 1989). Sin embargo, los agonistas altamente selectivos de otros lugares serotoninérgicos, especialmente la 8-hidroxi-2(di-n-propilamino)tetrálín (8-OH-DPAT) que actúa en los lugares 5-HT_{1A} en roedores, produce efectos hipotérmicos en lugar de hipertérmicos, que son bloqueados por distintos antagonistas (Gudelsky y cols, 1986), lo que indica una heterogeneidad funcional de los subsistemas en las vías serotoninérgicas cerebrales. Mayor evidencia de esta heterogeneidad proviene de la observación de la hiposensibilidad de la temperatura y de la respuesta comportamental a la prueba con m-CPP tras el tratamiento crónico con CMI; mientras que la respuesta neuroendocrina aumentada (Prl y cortisol plasmático) no variaba en magnitud por el tratamiento crónico con CMI (Zohar y cols, 1988).

También se han estudiado las modificaciones del sueño a los agentes selectivos serotoninérgicos, incluyendo l-triptófano, fenfluramina, trazodone, fluoxetina, zimelidina, indalpina, ritanserina y m-CPP. La dificultad de sueño encontrada en voluntarios sanos con m-CPP (Lawlor y cols, 1989) también se observó en roedores, que presentaban supresión de los movimientos oculares rápidos (REM) (Pastel y Fernstrom, 1987), en contraste con la onda-lenta de sueño aumentada por el antagonista 5-HT₂, ritanserina, indicando de nuevo la heterogeneidad de los subsistemas serotoninérgicos en el hombre.

Los efectos de la conducta, cognitivos, locomotores, cardiovasculares y otros de los agentes selectivos serotoninérgicos son también medidas interesantes. De nuevo, contrastan los efectos ansiogénicos de algunos agentes tales como el m-CPP (Charney y cols, 1987; Mueller y cols, 1986; Mueller y cols, 1985b) con la acción ansiolítica de drogas que actúan selectivamente en otros receptores serotoninérgicos tales como agonistas de los lugares 5-HT_{1A}, buspirona, gepirona, ipsapirona (Traber y Glaser, 1987), y algunos de los antagonistas 5-HT₂ como la ritanserina (Ceulemans y cols, 1985). Se ha observado una disminución de la respuesta ansiogénica del m-CPP a la administración crónica de CMI (Zohar y cols, 1988), así como la observación de respuestas conductuales disminuidas con la edad de la m-CPP (Lawlor y cols, 1989). El síndrome serotoninérgico de la conducta que ha sido ampliamente estudiado en roedores (Jacobs, 1976), tiene un equivalente en humanos que reciben CMI mientras persisten efectos residuales del tratamiento con IMAOS (Insel y cols, 1982a); un fenómeno similar ha sido descrito cuando el triptófano se administra con IMAOS (Pare, 1963; Thomas y Rubin, 1984).

Utilidad de los agentes serotoninicos que interaccionan con los diferentes subtipos de receptores en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos: 5-HT_{1A}: Desde hace tiempo se especula que la 5-HT esta relacionada con la fisiología de la ansiedad . Apoyando este punto de vista estan las observaciones de que las benzodiacepinas disminuyen la neurotransmisión serotoninérgica (Trulson y cols, 1982) y el hallazgo de que los agonistas selectivos y parciales de los receptores 5-HT_{1A} tienen efectos ansiolíticos (Sprouse y Aghajanian, 1988). Clínicamente, el mejor estudiado de estos es la buspirona, aunque tambien la gepirona, ipsapirona y SM-3997 han sido estudiadas en ensayos clínicos (Feighner y Boyer, 1989). La buspirona es un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, para los que tiene una alta afinidad y alguna selectividad (Peroutka, 1985).

Algunas propiedades de los receptores 5-HT_{1A} y sus agonistas en animales sugieren que pueden ser antidepresivos efectivos. el tratamiento crónico antidepresivo produce una reducción de los receptores 5-HT_{1A} en roedores y tambien de los receptores 5-HT₂ (Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990). El tratamiento crónico con buspirona o gepirona produce una reducción similar de los receptores 5-HT₂. Ensayos clínicos recientes controlados (Robinson y cols, 1989) en pacientes con depresión encuentran la buspirona y la gepirona más efectiva que el placebo en reducir la puntuación del Hamilton de depresión y de ansiedad.

Los agonistas 5-HT_{1A} tambien pueden ser útiles en el tratamiento del alcoholismo. Se ha comprobado que la activación de la 5-HT disminuye el consumo de alcohol y el déficit de memoria reciente (Tollefson, 1989). Al menos en un estudio (Bruno, 1989) el tratamiento con buspirona en pacientes alcoholicos fue mejor que el placebo en cuanto a continuación del

tratamiento, disminución de la apetencia al alcohol y mejoría global psicopatológica.

Otros usos potenciales de los agonistas 5-HT_{1A} incluyen la regulación del apetito y la ingesta de comida y el tratamiento de la hipertensión (Gilbert y Dourish, 1987).

5-HT_{1D}: Los receptores 5-HT_{1D} están extendidos en el cerebro humano, en o cerca de los vasos sanguíneos cerebrales. Un agonista de los receptores 5-HT_{1D}, sumatriptan, se ha visto que produce vasoconstricción de las arterias cerebrales (Feniuk y cols, 1987). Recientemente se ha descrito que es extremadamente efectivo en el tratamiento agudo de la migraña y que origina mínimos efectos secundarios.

5-HT₂: El papel de los receptores 5-HT₂ en la depresión no está aclarado. Los fármacos antidepresivos clásicos disminuyen el número de receptores 5-HT₂ en la corteza cerebral de la rata (Peroutka y Snyder, 1980). Se están estudiando dos antagonistas de los receptores 5-HT₂, mianserina y nefadone, en los EE.UU. para su uso como antidepresivos (Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990). Tanto el tratamiento crónico como el agudo con mianserina disminuye la densidad de los receptores 5-HT₂ especialmente en la corteza frontal. Los antagonistas 5-HT₂ pueden ser también útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad como lo sugiere su eficacia en un número de medidas animales de ansiedad (Chopin y Briley, 1987). Se ha descrito la eficacia de la ritanserina en el tratamiento de la ansiedad generalizada pero no en los trastornos de pánico (Westenberg y den Boer, 1989).

Lo más estudiado de los antagonistas 5-HT₂ es su eficacia profiláctica en la migraña. Se ha comprobado la eficacia en pacientes migrañosos de la metisergida, pizotifen, ciproheptadina

y lisuride.

Se ha estudiado también el efecto de los antagonistas 5-HT₂, como la ciproheptadina, en el aumento de apetito y la ganancia de peso en pacientes con anorexia nerviosa (Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990). La ritanserina ha mostrado incrementar de forma importante las ondas lentas del sueño (Idzikowski y cols, 1987). Otros antagonistas 5-HT₂ como la ketanserina han sido también estudiados en algunas enfermedades cardiovasculares y enfermedades vasculares periféricas, episodios trombóticos y embólicos y emergencias cardiopulmonares.

5-HT₃: Los antagonistas de este receptor tales como ICS 205-930, MDL 72222, BRL 24924 y ondansetron, tienen efectos antieméticos potentes en animales y en el hombre (Fozard, 1987), mejorando las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. Otra posible indicación de los antagonistas 5-HT₃ es el tratamiento de las alteraciones gastrointestinales de la motilidad provocadas por la hiperproducción de 5-HT. Posibles utilidades psicoterapéuticas de los antagonistas 5-HT₃ incluyen su utilidad como agentes antiansiosos y antipsicóticos. Su posible uso en la psicosis se sugiere por el efecto inhibitorio de los antagonistas 5-HT₃ en la función dopaminérgica (Kilpatrick y cols, 1987).

Inhibidores de la recaptación de serotonina: Estos fármacos (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, citalopran, indalpina, zimelidina y sertralina) han demostrado ser eficaces en la mejoría de la depresión, ataques de pánico y T.O.C. Además, parece que son efectivos en el tratamiento de la obesidad, abuso de sustancias y trastornos del sueño (Gonzalez-Heydrich

TABLA IV: RESUMEN DE LAS INDICACIONES CLINICAS DE LOS FARMACOS QUE ACTUAN EN LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS.

Enfermedad	Posible receptor(s) 5-HT relacionado
Ansiedad	5-HT1A, 5-HT2, 5-HT3
Depresión	5-HT1A, 5-HT2, I recaptación 5-HT
TOC	I recaptación 5-HT
Migraña (aguda)	5-HT1D
Migraña (profilaxis)	5-HT2
Supresión de apetito	5-HT1A, sistema de captación.

y Peroutka, 1990) (tabla IV).

Serotonina y psicopatología.

Desde la introducción de los antidepresivos en la práctica psiquiátrica, los especialistas han observado que no todos los síntomas responden de la misma forma a distintos fármacos. Este es el concepto formulado por Freyhan en 1960 (Freyhan, 1979) de síntomas diana, que puede ser definido como el resultado de la observación de que no todos los hechos psicopatológicos y clínicos presentes en un paciente responden de la misma forma o con la misma rapidez a la aplicación del psicofármaco. Las primeras investigaciones en esta línea son las de Banki y cols (1977, 1981a, 1981b, 1981c, 1981d, 1983, 1984) quienes en un grupo mixto de pacientes psiquiátricos (depresiones mayores, esquizofrenias, trastornos de adaptación y alcoholismo) encontraron relaciones entre ciertos rasgos clínicos y la baja concentración de

ciertos metabolitos de neurotransmisores en el LCR, independientemente de la categoría diagnóstica. Las correlaciones más significativas eran aquellas entre intentos de suicidio y 5-HIAA; y síntomas delirantes e inhibición psicomotriz y ácido homovanílico (metabolito de la dopamina).

Es en el suicidio donde se ha evidenciado una relación más directa con la serotonina; los estudios postmortem muestran un incremento en el número de receptores 5-HT₂, postsinápticos, en la corteza frontal de víctimas suicidas (Stanley y Mann, 1983), Arora y Meltzer (1989) detectan un mayor número de receptores 5-HT₂ en 32 suicidas que en 37 controles fallecidos por otras causas, el incremento de los receptores 5-HT₂ era significativamente mayor en los suicidios violentos que en los no violentos. En víctimas de suicidio, Korpi y cols (1986) encuentran una baja concentración de 5-HT en el hipotálamo. También se ha observado una disminución de los lugares de unión de la imipramina en las terminaciones serotoninérgicas de la corteza frontal de víctimas suicidas (Stanley y Gershon, 1982; Perry y cols, 1983) y había una disminución de la actividad de la MAO en alcohólicos que cometieron suicidio (Gottfries y cols, 1975); también se han encontrado puntos de unión disminuidos en las plaquetas sanguíneas de pacientes suicidas (Meltzer y Arora, 1990); el tratamiento crónico con ciertos antidepresivos provoca una reducción de la densidad de los receptores 5-HT₂ (Peroutka y Snyder, 1980). Todos estos hallazgos sugieren una actividad serotoninérgica presináptica disminuida que conduce a una regulación compensatoria incrementada de los lugares de unión postsinápticos (Stanley y Stanley, 1990); el tratamiento antidepresivo podría actuar reduciendo el número de receptores 5-HT₂, lo que permitiría una normalización del balance entre receptores presinápticos y postsinápticos y la recuperación de la función serotoninérgica central. Sin embargo, no todos los estudios postmortem son

concordantes, así Gross-Isseeroff y cols (1989) no encuentran diferencias significativas entre controles y víctimas suicidas en cuanto a los lugares de unión de la imipramina en la corteza prefrontal y Meyerson y cols (1982) por el contrario los encuentran aumentados.

Se considera que un nivel bajo de 5-HIAA en el LCR es un posible predictor de suicidios subsecuentes (Asberg y cols, 1986) y de hospitalizaciones más frecuentes tratándose de trastornos afectivos (van Praag y De Haur, 1979). Jones y cols (1990) observaron que en pacientes ancianos que realizaron intentos de suicidio, los niveles de 5-HIAA del LCR eran significativamente menores que en un grupo control de ancianos sin antecedentes de intentos de suicidio; en cambio no detectaron diferencias con respecto a medidas que valoraban factores psicosociales, psicológicos o comportamentales, lo que apoya la idea de que los factores psicológicos son menos útiles a la hora de evaluar el riesgo suicida en ancianos.

Algunos autores sugieren que la relación entre comportamiento suicida y 5-HIAA, tiene que ver con la conducta agresiva en general. En animales se ha descrito una relación inversa entre función serotoninérgica central y agresión (Kulkarni, 1968; Sewel y cols, 1982). Kent y cols (1988) encuentran una fuerte relación inversa entre impulsividad y disminución de la captación de 5-HT por las plaquetas, que representa la función serotoninérgica presináptica del SNC. La relación entre 5-HIAA y comportamiento suicida también se ha visto en trastornos afectivos (Brown y cols, 1982; Brown y Goodwin, 1984); en pacientes esquizofrénicos que no estaban deprimidos (Van Praag, 1983; Levy y cols, 1984; Ninan y cols, 1984) y en trastornos de personalidad (Brown y cols, 1982). Greenberg y Coleman (1976), encuentran la disminución de 5-HIAA del LCR asociada a hiperactividad y comportamiento agresivo en niños. Kruesi y cols (1990) encuentran niveles disminuidos de

5-HIAA en el LCR de niños y adolescentes con trastornos de conducta, en concreto con respecto a la agresividad, utilizan como grupo control pacientes con T.O.C., donde los niveles encontrados son más elevados. Linnoila y cols (1983) observaron que los delincuentes violentos e impulsivos, en comparación con aquellos que habían meditado y preparado la acción criminal violenta, tenían más bajas concentraciones de 5-HIAA en el LCR. Igualmente se encontraron niveles disminuidos de 5-HIAA en pacientes que realizaron intentos de suicidio después de matar a sus hijos (Lidberg y cols, 1984). Traskman y cols (1981) encontraron que los niveles de 5-HIAA del LCR eran significativamente más bajos sólo entre aquellos que habían cometido un intento de suicidio violento (ahorcamiento, pegándose un tiro, arrojándose por la ventana, gas, cortes profundos) en comparación con intentos no violentos (intoxicación medicamentosa). Bioulac y cols (1980) encontraron esta disminución en criminales con el síndrome 47,XYY institucionalizados por violencia y agresividad, el tratamiento sustitutivo con 5-HTp normalizó el metabolismo de la serotonina y atenúo enormemente la sintomatología clínica. Virkkunen y cols (1987) la encuentran en pirómanos que cumplían criterios DSM-III de trastorno de personalidad límite o *borderline*. Es interesante el hallazgo de la correlación entre bajas concentraciones de 5-HIAA en el LCR y las puntuaciones de hostilidad del Rorschach (Rydin y cols, 1982) o con impulsividad y conducta "buscadora de sensaciones" (Oreland y cols, 1981). Roy y Linnoila (1988) han comprobado la existencia de una correlación negativa entre los niveles de 5-HIAA y la puntuación obtenida en una subescala de *acting-out* contenida en un cuestionario de hostilidad en voluntarios sanos. Coccaro y cols (1986) encuentran respuesta plana a la fenfluramina en trastornos de personalidad con agresión física e impulsividad motora. Lana (1990) en su Tesis Doctoral sobre mecanismos serotoninérgicos en el control de los impulsos, empleando un agonista de la 5-HT, la dl-fenfluramina, en enfermos multiimpulsivos no depresivos,

obtiene respuestas aplanadas tanto de Prl como de cortisol. Cocaro y cols (1989), describen una fuerte relación entre la historia de conducta agresiva/impulsiva, intentos de suicidio, consumo de alcohol y respuesta de la Prl a fenfluramina, que puede indicar una disminución de la respuesta serotoninérgica del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en la agresión humana (Brown y Linnoila, 1990).

Varios autores han demostrado que la concentración de 5-HIAA del LCR y la respuesta de TSH a TRH presenta una correlación inversa significativa (Arato y cols, 1983; Banki y cols, 1984; López-Ibor Jr y cols, 1985); la serotonina interviene en la regulación de la secreción de TSH (Collu, 1979), inhibiendo su secreción; una hipoactividad serotoninérgica central podría reflejarse en la baja concentración de 5-HIAA del LCR y a la vez en la respuesta aumentada de TSH a TRH y consecuentemente ambas podrían estar relacionadas con la facilitación de la conducta agresiva o suicidio violento. Roy y cols (1986a) encuentran que la combinación de 5-HIAA disminuida en el LCR y la respuesta del test de supresión de la dexametasona anormal predice el suicidio mejor que dichas mediciones por separado. Norman y cols (1990) corroboran en su estudio la utilidad del DST para la monitorización del riesgo de suicidio tras el alta hospitalaria. Virkkunen (1982, 1983, 1984) mostró que los individuos violentos tenían hiperinsulinemia y pasaban a hipoglucemia tras el test de sobrecarga oral de glucosa; estas anomalías eran más evidentes en aquellos sujetos con rasgos de personalidad más severos y crónicos, que también presentaban problemas de insomnio, sugiriendo una alteración del ciclo circadiano. En ratas, la lesión de los núcleos supraquiasmáticos, que reciben una entrada serotoninérgica desde los núcleos del rafe, provoca hiperinsulinemia, hipoglucemia y alteraciones del ritmo circadiano (Yamamoto y cols, 1985). Yaryura-Tobias y Neziroglu (1978) estudiaron un grupo de 12 pacientes que

presentaban conducta agresiva, síntomas obsesivo-compulsivos y automutilaciones junto con insomnio y alteraciones sexuales severas, 9 de los cuales tenían una historia pasada de anorexia nerviosa y todos ellos tenían curvas de tolerancia a la glucosa alteradas; estos autores hacen notar que gran parte de los síntomas y signos de sus pacientes han sido identificados en la fisiopatología del hipotálamo (diabetes mellitus, alteraciones del sueño y del apetito, conducta violenta y amenorrea por estrés) que por otra parte contiene una concentración relativamente elevada de 5-HT y todos estos pacientes mejoraron al ser tratados con CMI.

Mayor evidencia del componente serotoninérgico en la impulsividad y la agresión proviene de los estudios farmacológicos. La depleción de 5-HT por lesión o por drogas pueden provocar comportamientos agresivos o impulsivos (deshinibidos) en animales (Soubrie, 1986); la potenciación de la actividad serotoninérgica que sigue a la administración de triptófano, 5-HTp, IMAOS y estimuladores del receptor serotoninérgico, reduce o abole la agresión en ratones aislados (Hodge y Butcher, 1974). La administración de triptófano y serotonina también suprime la agresión producida por microinyecciones intrahipotalámicas de acetilcolina (Allikmets, 1974). En humanos, drogas tales como el etanol y las benzodiacepinas también pueden producir deshinibición, impulsividad y agresividad ; el etanol tiene efectos complejos que dependen del tiempo en el "turn-over" de la 5-HT y la administración aguda (no crónica) de benzodiacepinas puede reducir la función serotoninérgica (Nutt y cols, 1986). La administración de 5-HTp, precursor de la 5-HT, parece ser efectiva en el control de la auto-mutilación en el síndrome de Lesch-Nyhan (Mizuno y Yasumi, 1974).

Estos trabajos y otros presentes en la literatura proporcionan datos cada vez más concluyentes para relacionar el suicidio humano y la agresión interpersonal con el metabolismo central de la serotonina (López-Ibor y cols, 1989b). Por otra parte el considerar, los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y noradrenérgico como interactuantes nos proporciona una información más precisa sobre bioquímica, deterioro del SNC, conducta y experiencia autoagresiva, que si pensamos en la serotonina como un componente aislado. Un desbalance bioquímico puede determinar una vulnerabilidad que podría llegar a ser la base del fenómeno tipo agresión.

Los fármacos que potencian la 5-HT, en particular el 5-HTp, incrementando la síntesis de 5-HT y los inhibidores de la recaptación de 5-HT, tales como la CMI, trazodone, fluvoxamina y fluoxetina, han demostrado tener efectos terapéuticos en los trastornos de pánico (Koczkas y cols, 1981; Kahn y cols, 1987; Khan y Westenberg, 1985; Evans y cols, 1986; Den Boer y cols, 1987; Ayuso y Ayuso, 1989). No hay datos disponibles sobre el 5-HIAA en el LCR en pacientes con trastorno de pánico; pero en pacientes deprimidos, se ha observado una relación negativa entre el 5-HIAA en el LCR y los niveles de ansiedad (Van Praag, 1988).

Estas publicaciones sugieren la importancia de la transmisión serotoninérgica en comportamientos aparentemente muy distintos tales como el suicidio, agresividad y falta de control de impulsos. Esta hipótesis puede explicar los hallazgos en bulímicos, alcoholismo o en conductas donde parece evidente la falta de control de los impulsos. En el caso de los jugadores patológicos se ha obtenido una respuesta de Prl aplanada al estímulo de la CMI (Moreno, 1991). En la bulimia, Brewerton y cols (1986) han encontrado una respuesta

aplanada de la Prl al m-CPP y Kaye y cols (1984) han objetivado niveles más bajos de 5-HIAA en las anoréxicas con bulimia que en las anoréxicas sin bulimia. En pacientes con dependencia del alcohol, que han estado abstinentes durante algunas semanas, se han encontrado niveles de 5-HIAA del LCR bajas (Ballenger y cols 1979; Borg y cols, 1985; Banki, 1981d); estos pacientes como grupo se sabe que tienen un alto riesgo de suicidio (Roy y Linnoila, 1986b) y muchos de ellos son impulsivos, especialmente bajo la influencia del alcohol (Linnoila y cols, 1983). Branchey y cols (1984) muestran que la relación entre triptófano y aminoácidos neutros en sangre es menor en alcohólicos con historia previa de conducta agresiva/impulsiva y suicida. Estos autores encuentran una relación estadísticamente significativa entre conducta agresiva y suicida en los mismos individuos. La relación entre triptófano y aminoácidos neutros es importante porque se cree regula la cantidad de triptófano, el aminoácido de la dieta precursor de 5-HT, que es transportado a través de la barrera hematoencefálica al cerebro para la síntesis de 5-HT (Brown y Linnoila, 1990). En un estudio de Jensen y Garfinkel (1988) sobre datos evolutivos de 31 adultos que durante su infancia habían consultado por hiperactividad, distraibilidad y/o impulsividad, al ser reevaluados a los 21-23 años se encontró una correlación negativa entre la actividad de la enzima MAO en las plaquetas y el consumo de alcohol, la provocación de incendios y la "busqueda de sensaciones" según la escala de Zuckerman.

Los hallazgos en el T.O.C. podrían encajar con esta hipótesis ya que en las obsesiones el problema del control de los impulsos es importante y se vuelve evidente cuando los rituales del paciente no son lo suficientemente eficaces y se produce un comportamiento de violencia auto o heteroagresiva (López-Ibor, 1988c); Coursey en una revisión de 1984, sobre los aspectos dinámicos del T.O.C., estudia las diferentes escalas del test de Rorschach

cumplimentado por pacientes afectos de esta patología, observando que los impulsos hostiles y sádicos son el componente principal de este trastorno. Hay escasos estudios publicados sobre los niveles de 5-HIAA en el LCR de pacientes con T.O.C. En un estudio se encuentra un incremento de los niveles (Insel y cols, 1985), y en otro se muestra una tendencia al incremento de los niveles de 5-HIAA del LCR (Thoren y cols, 1980b). Estos resultados, si bien no corroborados en muestras más amplias, podrían tener implicaciones fenomenológicas. Un rasgo característico de los pacientes con T.O.C. es el sentimiento de culpa patológico, es decir, culpa en ausencia de falta. En este aspecto, el individuo obsesivo-compulsivo es exactamente opuesto al sociópata, quien realiza actos agresivos, criminales de forma impulsiva y carece de sentimientos de culpa. En los estudios que hemos reseñado anteriormente en pacientes agresivos e impulsivos se encuentran niveles de 5-HIAA en el LCR disminuidos, al contrario de lo observado en pacientes con T.O.C., que precisamente pueden ser caracterizados por un estricto control de sus impulsos agresivos. Es significativo el hecho de que a pesar del gran sufrimiento al que están sometidos los pacientes con T.O.C., un número escasísimo de pacientes se suicida. De interés especial en la fenomenología del T.O.C. es la evidencia (Trioso y Schino, 1986) de que el incremento de conductas sustitutivas en grupos sociales de roedores y primates puede asociarse al estatus de subordinado o vencido. Los miembros subordinados de los grupos sociales de primates se caracterizan por un único hecho comportamental, endocrino y neuroquímico, que es el incremento de 5-HIAA en el LCR al ser comparados con miembros no subordinados del grupo (Winslow e Insel, 1990).

En otros trastornos, se ha visto que pacientes con síndrome de Parkinson, con niveles bajos de 5-HIAA en el LCR tenían una incidencia más elevada de depresión y conducta suicida

(Brown y Linnoila, 1990). Individuos con alteraciones en el metabolismo de los esteroides, por ejemplo con síndrome de Cushing, que afecta al metabolismo de la 5-HT, tienen una mayor incidencia de depresión y conducta suicida (Lewis y Smith, 1983). En el Síndrome de Gilles de la Tourette, que también se caracteriza por conductas agresivas, se ha descrito su asociación con niveles bajos de 5-HIAA en el LCR (Cohen y cols, 1978). También se han encontrado alteraciones de la 5-HT en trastornos por déficit de atención (Irwing y Cols, 1981), "disfunción cerebral mínima" (Wender, 1969) y síndromes psicóticos en la niñez (Campbell y cols, 1974) y en otras alteraciones relacionadas con el SNC como: fenilcetonuria (Pare y cols, 1957), enfermedad de Alzheimer y epilepsia. O'Neil y cols (1986) describen la presencia de bajos niveles de 5-HT en sangre en un varón de 22 años, retrasado mental con Síndrome de Cornelia de Lange que presentaba alteraciones en el sueño y conducta auto y heteroagresiva y como el tratamiento con triptófano y trazodone mejoraba el sueño y la conducta.

En la migraña y en el asma se ha encontrado una disminución de la captación de 5-HT de las plaquetas (Malmgren y cols, 1980); Traskman-Bendz (1988) encuentra que los pacientes psiquiátricos con niveles bajos de 5-HIAA en el LCR tenían parientes de primer grado que padecían asma en mayor proporción que aquellos pacientes con niveles altos de 5-HIAA. Resultados preliminares de la investigación de estos autores también indican una mayor proporción de migraña en las familias de pacientes suicidas.

Técnicas de neuroimagen en los trastornos obsesivo-compulsivos.

La aparición de las técnicas funcionales de imagen ha supuesto un importante avance en la capacidad de comprensión del funcionamiento normal y anormal del cerebro. En la actualidad, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), sigue siendo la técnica que aporta más información, ya que permite cuantificar el flujo sanguíneo y metabolismo cerebral, además de tener resolución espacial de mayor calidad. La introducción de la PET hace una década ha permitido poner de manifiesto un sin fin de alteraciones funcionales en enfermedades psiquiátricas y neurológicas, entre las que destacan patología cerebrovascular, enfermedades degenerativas cerebrales y epilepsia. Quizás el siguiente gran reto de la PET sea el encontrar determinantes neurobiológicos para diversos trastornos mentales no orgánicos, ya que en general no existe ninguna duda de que las enfermedades psiquiátricas se deben fundamentalmente a alteraciones en el funcionamiento normal del cerebro.

La SPECT cerebral de perfusión ofrece un amplio potencial en la investigación de la etiopatogenia y fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Por otro lado, y más recientemente con la SPECT cerebral de neuroreceptores es posible estudiar la densidad, distribución y grado de ocupación de receptores del SNC y sistemas de neurotransmisión implicados en las enfermedades psiquiátricas.

La SPECT cerebral en psiquiatría sigue siendo sólo una técnica fundamentalmente de investigación, si bien se trabaja para definir su utilidad clínica práctica. La falta de especificidad de las disfunciones cerebrales regionales medidas por SPECT para una patología psiquiátrica determinada hace que las aplicaciones actuales en psiquiatría se le

limiten a la evaluación de pacientes con una clínica atípica y al diagnóstico diferencial de determinados síndromes psiquiátricos.

De todas formas los resultados de las SPECT deben interpretarse siempre junto con los datos clínicos y éstos deberían a su vez integrarse con los conocimientos actuales de la fisiopatología de cada entidad. Sólo de este modo será posible determinar el significado de la información funcional que proporciona la SPECT en el campo de la psiquiatría.

Estudios con la tomografía axial computerizada en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Luxemberg y cols. (1988) analizan el volumen cerebral de diez pacientes que padecían T.O.C., todos varones, y de diez controles emparejados por edad, encontrando que el volumen del núcleo caudado era significativamente menor en los pacientes, pero no había diferencias en otras estructuras hemisféricas o en los ventrículos. Sin embargo, Insel y cols. (1983) en una muestra de diez pacientes y controles no encuentran diferencias significativas.

Stein y cols., en 1993 diseñan un estudio en el que comparan pacientes con T.O.C. con alta puntuación en la escala de signos neurológicos menores (NSS) de Hollander con pacientes con T.O.C. y una puntuación baja en dicha escala. Ambos grupos fueron comparados con un grupo control emparejado en edad y sexo. A todos los pacientes se les realizó un TAC. Las diferentes estructuras neuroanatómicas fueron medidas utilizando un análisis volumétrico cuantitativo. Los pacientes con una puntuación alta en la escala NSS tenían un aumento estadísticamente significativo en el volumen de los ventrículos en comparación con los pacientes con una puntuación baja y en el grupo control. Los núcleos caudados y ventricular

no presentaban diferencias entre dichos grupos.

Estudios con resonancia magnética en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Weilburg y cols. (1989) informan de un solo paciente con sintomatología obsesivo compulsiva, en el que la RMN mostraba un marcado descenso en el volumen de la cabeza del caudado izquierdo, con un aumento de tamaño en el ventrículo lateral izquierdo y anormalidades en el putamen lateral. Sin embargo, este paciente presentaba una clínica atípica ya que padecía pseudoalucinaciones auditivas y olfatorias, además de posturas distónicas e hipertonia asimétrica, con lo que podía tratarse de un caso de T.O.C. secundario, ya que tenía antecedentes de disfunción cerebral en la infancia.

Garber y cols. (1989) estudian un grupo de treinta y dos sujetos con T.O.C. y un grupo control. La sustancia blanca frontal derecha tenía alteraciones en el tiempo de relajación T1. Los que tenían una historia familiar positiva para el T.O.C. presentaban unas diferencias más negativas en los valores de T1 derecho-izquierdo en la circunvolución del cíngulo anterior. Además, había una significativa correlación de diferencias derecha-izquierda para el T1 en el cortex orbital. Estas diferencias variaban según la sintomatología, según si los pacientes tomaban medicación o no, y si tenían historia familiar de T.O.C. El tiempo T1 es proporcional a la movilidad de protones de agua en las membranas y fluidos, y puede reflejar un aumento del agua libre o disminución de la ligazón molecular del agua, que puede ser secundario a alteraciones de la membrana extracelular o citoplasmáticas, o incluso a alteraciones del flujo sanguíneo o del LCR. Los autores sugieren una posible implicación de las proyecciones serotoninérgicas del cortex frontal por vía del cíngulo o del estirado.

En el estudio del grupo de Laplane (1989) sobre trastorno obsesivo consecuente a lesiones bilaterales en los gánglios basales (por varias causas como intoxicaciones por monóxido de carbono, alcohol, o incluso tras la picadura de una avispa), en siete de los ocho pacientes se realiza una RMN, presentando lesiones en general en el núcleo lentiforme particularmente afectando al pálido, y con atrofia cerebral generalizada en dos casos. Sin embargo, las características particulares de este grupo no lo hacen comparable con otros estudios.

Charles y cols. (1990) estudian a un grupo de doce pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y un grupo de doce controles emparejados en edad y sexo. A todos se les realizó una RMN y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cabeza del núcleo caudado, cíngulo, cuerpo calloso. Estos datos son limitados y no pueden descartar la presencia o ausencia de una normalidad estructural en el T.O.C.

Sin embargo, Scarone y cols. en 1991 encuentran un aumento en el tamaño del núcleo caudado derecho en pacientes con T.O.C. respecto a un grupo control. La muestra estaba formada por veinte pacientes y un grupo control emparejado en edad y sexo de doce pacientes. Los hallazgos no presentaban ninguna correlación con datos demográficos, psicopatológicos o clínicos.

Calabrese y cols. (1992) encuentran un aumento estadísticamente significativo en el tamaño del núcleo caudado derecho utilizando una muestra de veinte pacientes que cumplían criterios DSM-III-r para T.O.C. (ocho varones, doce mujeres) y un grupo control de catorce sujetos (ocho varones y seis mujeres). La intensidad de la señal en RMN fue medida en tiempo de relajación T1 mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el núcleo caudado

izquierdo y el derecho, siendo mayor el izquierdo. Esta asimetría no apareció en el grupo control.

Hay y cols. (1992) revisan imágenes obtenidas por RMN de veintiseis pacientes operados en los últimos diez años a causa de un T.O.C. intratable desde el punto de vista farmacológico o psicoterapéutico, encontrando que las lesiones orbitomediales precedían una mejor evolución que las simplemente cingulares. Jenike y cols. (1992) contestan a esta publicación proponiendo un estudio con varias técnicas de imagen (PET, RMN y espectroscopia por RMN) para evaluar el tratamiento neuroquirúrgico de los T.O.C. resistentes a otros tratamientos.

Estudios con PET en los trastornos obsesivo compulsivos.

En la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) al sujeto se le inyecta un radiofármaco marcado con un radionúclido que emite positrones (en el caso del cerebro se trata de fluoro-desoxi-glucosa), que al llegar al tejido se aniquilarán con los electrones de la materia constituyente del sujeto, con lo que se liberarán dos rayos gamma por cada positrón eliminado, en dirección opuesta (180°) que al poder ser detectados permiten una cuantificación y localización exacta de la sustancia inyectada y la confección de tomografías de una elevada resolución.

En 1987 Baxter, Lewis y cols. publican el primer trabajo con PET en enfermos con T.O.C., compararon las tasas metabólicas de 14 pacientes utilizando como marcador la F18-FDG (fluoro-desoxi-glucosa) con las de 14 pacientes deprimidos, de tipo unipolar, sin T.O.C. y

con 14 controles sanos. Encontraron que los pacientes con T.O.C. tenían tasas metabólicas significativamente más elevadas en el *gyrus orbitalis* izquierdo, así como en ambos núcleos caudados, existían también alteraciones en el "girus orbitalis" derecho con una tendencia no estadísticamente significativa. De los catorce pacientes, diez fueron evaluados tras tratamiento con trazodona, con o sin adición de un IMAO, éstos pacientes presentaron una disminución en las tasas de metabolismo de glucosa, si bien éstas no fueron estadísticamente significativas. La ratio entre el consumo de glucosa entre el caudado y el resto del hemisferio ipsilateral aumentó significativamente en los pacientes que respondieron al tratamiento. Si bien, este estudio presenta un problema en la metodología, ya que cinco pacientes estaban siendo tratados con neurolépticos, tranquilizantes o antidepresivos, tampoco se tuvo en cuenta la co-morbilidad que presenta el T.O.C. y algunos de los casos presentaban una depresión asociada. Además como apuntan Pigitt y cols (1992) la trazodona tiene una acción antiobsesiva débil, lo que puede explicar que con otros fármacos con efecto antiobsesivo se encuentren diferencias estadísticamente significativas.

Un año después este mismo grupo compara una muestra de diez pacientes con T.O.C. que estaban sin tratamiento desde al menos dos semanas antes de la exploración con PET, con diez controles sanos. Encuentran un mayor metabolismo de glucosa en los caudales y en el *gyrus orbitalis* y en la ratio de este respecto al hemisferio ipsilateral, también en los hemisferios tomados en conjunto. Por lo tanto, los hallazgos de este estudio son bilaterales. Otra observación de este estudio es que los varones presentan tasas de consumo de glucosa superiores en el lado izquierdo y las mujeres en el derecho.

En 1989, Nordahl y cols. estudian sesenta áreas de interés en ocho pacientes durante la

realización de una tarea auditiva, encontrando mayores tasas de metabolismo en ambas áreas orbitales. En trabajos en animales y en humanos mostraban que la administración repetida de corrientes eléctricas dolorosas aumentaba el consumo de glucosa en la región orbital. Estos autores piensan que el cortex orbital puede estar implicado en habituación, extinción y en inhibición y que una disfunción patológica a ese nivel puede conducir a una clínica similar al T.O.C.

Swedo y cols. (1989) examinan con PET a dieciocho pacientes, nueve de cada sexo que presentan un T.O.C. desde la infancia, encontrando un aumento de metabolismo en la región orbitofrontal izquierda, corteza sensorial motora izquierda y en el "girus cínguli" anterior bilateral. También en las áreas prefrontales bilaterales. Si bien, la actividad en la corteza orbitaria derecha se correlaciona con la severidad del trastorno y posiblemente con la respuesta al tratamiento.

En un estudio publicado en 1990, Martinot y cols. encuentran un reducido consumo de glucosa en las regiones frontales incluyendo orbital medial y lateral prefrontal, así como en el estriado y tálamo.

Benkelfart y cols. en 1990 encuentran que tras una respuesta al tratamiento con CMI, la PET indica que la disminución en el consumo de glucosa que mejor se relaciona con la respuesta era la del caudado izquierdo, con variaciones menores en el lado derecho. El grupo de Thoren, en 1988 demuestra que el efecto de la CMI sobre las concentraciones de ácido homovalínico en LCR dependían del grado de inhibición serotoninérgica ejercido: por debajo de un 50%, el nivel de HVA en LCR está aumentado, y por encima se encuentra disminuído.

La CMI actúa directamente sobre la transmisión dopaminérgica, además de su bloqueo en la recaptación de serotonina, habiendo mostrado que los medicamentos que actúan directamente sobre la transmisión dopaminérgica importantes efectos sobre los índices de consumo de glucosa del caudado. En este estudio también se encontraban una disminución estadísticamente significativa en el consumo de glucosa en la corteza orbitaria cuando respondían al tratamiento.

El grupo de Sawele y Frackowiack (1991) estudia una muestra de seis pacientes con T.O.C., utilizando oxígeno-15, y con 18-fluoro-dopa (para visualizar y estimar la función dopaminérgica). Encontraron un hipermetabolismo orbitofrontal y en las regiones medial frontal y premotora. También observaron una captación normal de dopa en caudado, putamen y corteza medial frontal. En esta investigación los pacientes presentaban una extrema lentitud en la ejecución de tareas rutinarias, debido a rituales que consumían tiempo, compulsiones o conductas de comprobación.

Lewis, Baxter y cols. (1992) analizan los cambios en el consumo de glucosa en diferentes áreas cerebrales en relación con la respuesta o resistencia a tratamientos farmacológicos (con fluoxetina desde una dosis inicial de 20 mg/día aumentando hasta 60-80 mg/día a las dos semanas) o conductuales. Cuando los pacientes responden a cualquiera de los tratamientos, aparece una muy significativa disminución de la actividad metabólica en la cabeza del caudado derecha, pero no cuando no responden al tratamiento. La actividad del cortex orbital antes del tratamiento se correlaciona significativamente con la de caudado y el tálamo desapareciendo esta correlación tras la respuesta terapéutica. Apoyándose en estos datos, este grupo plantea una teoría sobre la fisiopatológica de la enfermedad, sugieren que existiría un

circuito cerebral formado por estas estructuras cuya hiperactividad parece provocar la presentación de síntomas. Una importante consecuencia de este estudio es la no aparición de cambios significativos en las regiones orbitofrontales, lo contrario a lo que ocurre en el estudio de Swedo y col. (1992), que analizan los cambios en la PET tras un tratamiento exclusivamente con ISRS. Los autores lo explican en función de la distinta duración de los tratamientos: el de Baxter y cols. es de diez semanas, mientras que el de Swedo y cols. el análisis se hace al año de tratamiento y Benckelfart utiliza CMI, y los estudia a las dieciseis semanas. Así las diferencias en la actividad metabólica en el caudado podrían preceder a las corticales. Con el tratamiento, el caudado podría hacerse más eficiente en el control de los síntomas obsesivos y sus cambios metabólicos no ser observados, como ocurre en el trabajo de Swedo.

Azari y cols. (1993) comparan una muestra de diez pacientes con T.O.C. antes y después de un tratamiento farmacológico con un grupo control, la tasa metabólica cerebral fue medida con PET. Los resultados mostraban diferencias entre ocho de los diez pacientes antes del tratamiento mientras que después del tratamiento el 70% de los pacientes presentaba imágenes idénticas a las del grupo control. Estas diferencias involucraban a los ganglios de la base, tálamo, el sistema límbico y regiones de asociación cortical.

Scott y cols. (1994) diseñaron un estudio para determinar las alteraciones neuroanatómicas del T.O.C. sobre una muestra de ocho pacientes y utilizando como trazador el oxígeno-15 marcado con dióxido de carbono. A estos pacientes se les realizó un PET en estado de reposo y otro tras una estimulación que les provocaba un aumento en su sintomatología. Los estímulos que provocaban un aumento en la sintomatología estaban individualizados. Las

imágenes demostraron un incremento estadísticamente significativo en el flujo sanguíneo cerebral durante el estado sintomático en el núcleo caudado derecho con un $p < 0,006$ en el cíngulo anterior izquierdo con una $p < 0,45$ y de forma bilateral en la corteza orbitofrontal con una $p < 0,08$. Había también un aumento de flujo en el tálamo izquierdo, pero esto no era estadísticamente significativo, $p = 0,07$. Estos hallazgos coinciden con resultados previos en estudios de neuroimagen en el T.O.C.

En resumen, los estudios de PET para el trastorno obsesivo muestran una notable coincidencia en los resultados, siendo los hallazgos compatibles con la existencia de una disfunción en los circuitos que enlazan la corteza orbitaria con los ganglios de la base. Todas estas observaciones se apoyan en la respuesta al tratamiento médico y quirúrgico del trastorno y en la distribución anatómica de las vías serotoninérgicas y de las conexiones cortico-subcorticales.

Estudios con SPECT en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Los recientes avances en psicofarmacología y técnicas de neuroimagen apoyan las hipótesis sobre las bases biológicas de los T.O.C. En el sustrato anatómico estarían implicados el lóbulo frontal (corteza orbitofrontal), los ganglios de la base (núcleo caudado), y el cíngulo, que es la región del lóbulo frontal que conecta con los ganglios de la base.

La SPECT es una prueba funcional que mide tomográficamente el flujo sanguíneo cerebral mediante la inyección de un contraste marcado, siendo más utilizado el HMPAO (hexametilpropileneamina oxima), marcado con Tecnecio 99 metaestable una molécula

lipofílica que atraviesa la barrera hematoencefálica y es convertida a su forma hidrofílica quedando atrapado en el tejido nervioso. El HMPAO tiene la propiedad de proporcionar imágenes representativas de la perfusión cerebral regional existente en el momento de la inyección, sin que se altere su distribución al menos durante las tres horas siguientes.

Machlin, Hoehn-Saric y col. (1991) publican dos estudios de SPECT en el trastorno obsesivo. En el primero de ellos comparan diez pacientes diagnosticados de T.O.C. con ocho controles emparejados por edades y sexo, encontrando que el aporte sanguíneo en la región medial frontal de los pacientes era más alto que en los controles de forma estadísticamente significativa, pero esto no ocurría en la región orbitofrontal. No encontraron correlación entre las puntuaciones en las escalas de obsesión y compulsión y los valores del flujo sanguíneo, y sí negativamente con los de las escalas de ansiedad, de tal forma que a mayor puntuación en la escala de ansiedad existía un menor flujo sanguíneo en el área mediofrontal.

En el segundo estudio de estos mismos autores, observaron en una muestra de seis pacientes que el flujo cerebral se reducía significativamente en la región mediofrontal tras la administración de fluoxetina a una dosis de 80-100 mg/día durante tres/cuatro meses. Hoehn-Saric y cols. (1991) publican un caso de un paciente que tras la administración de fluoxetina a una dosis de 100 mgr desarrolla clínicamente un síndrome de hipofuncionalidad frontal después de alcanzar una notable mejoría en los síntomas obsesivo-compulsivos.

Rubín y cols. (1992) publican un estudio en el que analizan el flujo cerebral con Xe-133 y con SPECT con HMPAO en diez pacientes varones y un grupo control emparejados en edad y sexo. En el estudio con Xe-133 no hallan diferencias entre los pacientes y los controles,

pero sí una relación positiva entre la severidad de los síntomas obsesivos y compulsivos y el aporte sanguíneo ($p=0,48$). En el estudio con HMPAO encontraron que los pacientes tenían aumentada la captación de esta sustancia en la corteza orbital bilateralmente, en la corteza parietodorsal alta bilateral y en la corteza posterofrontal izquierda. En la cabeza del caudado encontraron unos valores de flujo cerebral significativamente menores en los pacientes con T.O.C. que en los controles.

Naveteur y cols. (1992) realizan un estudio con SPECT tras la inhalación de Xenon en una muestra de diez sujetos con rasgos ansiosos marcados y diez controles emparejados, durante la presentación de estímulos auditivos neutrales y ansiógenos. En los sujetos con notables rasgos ansiosos encontraron un menor flujo sanguíneo en los que además había una asimetría de flujo mayor en el lado derecho.

Adams y cols. (1993) estudian mediante SPECT con HMPAO-TC99m una muestra de once pacientes que cumplían criterios DSM-III-r para trastorno obsesivo-compulsivo, cada paciente fue evaluado con la escala de Yale-Brown para obsesiones. Las imágenes obtenidas fueron cuantificadas por un médico nuclear que no conocía el diagnóstico de los pacientes. Ocho de los once pacientes presentaban una perfusión asimétrica en los ganglios de la base, seis de ellos tenían alteraciones en el lado izquierdo.

Estudios electroencefalográficos en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Pacella y cols. en 1944 son los primeros que publican un estudio con EEG en las entopnces llamadas neurosis obsesivas. Encontraron alteraciones en registros de veintidos de treinta y

uno pacientes. En este estudio los criterios diagnósticos no estaban normalizados, incluso uno de los pacientes padecía crisis de grand mal.

Flor-Henry y cols. en 1979 encuentran un defecto frontal en el hemisferio dominante (izquierdo en la mayoría de los casos) en el análisis espectral de EEG de un grupo de pacientes obsesivos. Estos pacientes presentaban un rendimiento disminuido en las pruebas psicométricas.

Rapoport y cols. (1981) examinan el EEG de nueve adolescentes en estado vigil y en sueño con T.O.C. primario, sin encontrar alteraciones en el primer caso, pero si durante el sueño, encuentran alteraciones similares a las que presentan pacientes deprimidos: latencia REM acortada y disminución del tiempo total de sueño. El año siguiente Insel y cols. refieren resultados similares.

Jenike y Brotman en 1984 estudian el EEG de doce pacientes que cumplían criterios de DSM-III para T.O.C. y de forma retrospectiva revisan los EEG practicados a los pacientes en el año anterior al estudio. En cuatro de ellos encuentran alteraciones: en uno de ellos, lentitud de las ondas de ambas regiones temporales, en otro, paroxismos de ondas de alto voltage en regiones frontotemporales, en un tercero, paroxismos limitados a la región temporal derecha, y en el último, lentitud frontotemporal bilateral. Hay que tener en cuenta que en este estudio no informan ni de la medicación que estaban tomando ni del estado clínico durante el registro.

Ciesielsky y cols. publican dos estudios, uno en 1981 y otro en 1983, en los que analizan las

respuestas de potenciales evocados de dos grupos de pacientes obsesivos ante la presentación de estímulos luminosos, de forma pasiva, y con durante la realización una tarea cognitiva. En ambos estudios existían pacientes que estaban tomando medicación antidepresiva. Las amplitudes de los potenciales evocados visuales son menores en los pacientes que en los controles, cuando se realiza una tarea cognitiva con mayor significación para la N220 (onda negativa que se observa a los 100 milisegundos de la presentación del estímulo) sobre el lado derecho. Midieron la amplitud de la latencia N220 y la P300 (onda positiva observada a los 300 milisegundos de la presentación del estímulo), con dos electrodos situados sobre las regiones parietales de ambos lados respectivamente. Las diferencias aumentaban según la complejidad de la tarea, disminuyendo la amplitud de las ondas en los pacientes y aumentando en el grupo control.

Kettl y Marks (1986) describen dos casos en que un cuadro obsesivo comienza tras el inicio de una epilepsia. En el primero de ellos se encuentran complejos onda-punta aislados de origen temporal, más frecuentes en el lado derecho, y en el segundo aparecen estos mismos complejos pero en el cuadrante anterior izquierdo (se trataba de un varón con un CI=65) y ensanchamiento ventricular en la TAC.

Malloy y cols. (1989) examinan los potenciales evocados corticales en un grupo de dieciocho pacientes con T.O.C. en respuesta a una tarea (se les pedía que presionasen un botón o dejaran de hacerlo ante una orden que aparecía en la pantalla), la amplitud de la onda P300 era significativamente menor en la región orbitofrontal, y posiblemente también temporal anterior, cuando la tarea a realizar era la inhibición del acto motor por la orden de la pantalla. Al comparar la onda P300 evocada por la tarea de inhibición respecto a la de

realización del acto motor encontraron que era de mayor amplitud en las áreas frontales, lo que estos autores interpretan como un papel inhibitorio. De los dieciocho pacientes, nueve estaban recibiendo medicación, pero los autores no encontraron diferencias entre los que estaban o no medicados.

Sloan y cols. (1992) publican un estudio en el que los medicamentos anticolinérgicos con acción central enlentecen de forma significativa el EEG y disminuyen la coherencia de las bandas alpha y beta, aunque no afectan a la latencia de los potenciales evocados visuales.

Hegerl y Juckel (1993) estudian la dependencia de la intensidad de los potenciales evocados auditivos como indicador de la función serotoninérgica central. La amplitud del complejo N1-P2 depende en gran parte de la inervación serotoninérgica, de tal manera que un tono serotoninérgico de preactivación supondría que ante estímulos más intensos se presentase una mayor amplitud en los potenciales evocados. El complejo N1-P2 se origina en el cortex sensorial primario auditivo y los autores son capaces, con un análisis de dipolos, de diferenciar las aportaciones de la corteza auditiva primaria y secundaria en su génesis, siendo la dependencia más marcada en la corteza auditiva primaria, que es la que presenta una mayor inervación serotoninérgica. La amplitud del complejo N1-P2 presenta también una dependencia con la intensidad del estímulo en la personalidad impulsiva y "buscadora de sensaciones" que diversos autores han asociado a una baja función serotoninérgica.

Kroll y col. (1993) describen un caso de un varón de veintiseis años que presenta una epilepsia del lóbulo temporal y sintomatología obsesiva compulsiva que presentó una importante mejoría en su sintomatología y en el registro del encefalograma tras un

tratamiento de psicoterapia conductual junto con tratamiento antiepiléptico. Para estos autores existiría una alteración en el lóbulo temporal que podría influir en la sintomatología obsesiva.

Kuskowski y cols. (1993) publican un estudio en el que se realiza un EEG a trece pacientes que cumplían criterios DSM-III-r para T.O.C. que no estaban recibiendo medicación y no estaban deprimidos. A todos los sujetos se les pasó la Escala de Memoria de Wechsler, la Escala de Memoria Lógica Retardada y el Test de Reproducción Visual Retardada. El análisis cuantitativo del EEG mostraba una disminución en el logaritmo absoluto de la potencia en la onda delta, beta1 y beta en el hemisferio derecho. Las medidas estandarizadas de la asimetría hemisférica para la onda beta2 se correlacionaban con una peor respuesta en la Escala de Memoria Visual, y una mejor respuesta en la Escala de Memoria Verbal. Los pacientes con T.O.C. presentaban una alteración significativa en la realización de tareas visuo-espaciales, pero no en la memoria verbal respecto al grupo control.

Prichet y cols. (1993) estudian un grupo de pacientes con T.O.C. Dividen la muestra en dos grupos según la clínica fuese típica o atípica. En el primer grupo encuentran un exceso en la onda theta en la corteza frontal y frontotemporal, mientras que el segundo presentaba un aumento en la onda alpha. El 80 % de los miembros del primer grupo no respondieron al tratamiento, mientras que el 82 % de los miembros del segundo grupo sí lo hicieron.

Rubia y cols. (1993) estudian pacientes con T.O.C. mediante cartografía cerebral, no encontrando ninguna diferencia significativa en la actividad electroencefalográfica en reposo entre el grupo control y el de enfermos obsesivo-compulsivos, tampoco observaron diferencias significativas en las medidas de simetría interhemisférica. No obstante, con la

utilización de la técnica de potenciales evocados auditivamente encuentran una mayor amplitud en algunos componentes de estos potenciales acústicos. Especialmente, en aquellos potenciales tardíos, denominados también endógenos, porque ya no dependen de las características físicas del estímulo, sino de la respuesta del cerebro a ellos. Encontraron que la onda N100 sobre regiones frontales izquierdas estaba significativamente aumentada en los enfermos obsesivos en comparación al grupo control. Esta onda ha sido atribuída en la literatura a la atención que el sujeto le presta al estímulo que se presenta. Estos autores lo interpretan como que la atención que depende de la actividad del lóbulo frontal está patológicamente aumentada en los pacientes con T.O.C., lo que les hace prestar una atención exagerada a estímulos que no la merecen. Otro de los componentes tardíos del potencial acústico, la onda P200, está significativamente aumentada en regiones parieto-temporales derechas en los enfermos obsesivos, siempre en comparación con el grupo control, lo que implicaría una hiperfunción del sistema mesolímbico, sobre todo de las conexiones fronto-temporales mediadas por dopamina. La administración de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, produce una normalización de la actividad eléctrica cerebral. Para estos autores, un aumento de la serotonina, por la inhibición de su recaptación, haría aumentar la inhibición que ejerce sobre la dopamina, normalizando la hiperactividad patológica dopaminérgica en estos enfermos.

Modelos biológicos de los trastornos obsesivo-compulsivos.

Desde hace años, varias características de la entonces denominada neurosis obsesiva han orientado poderosamente hacia la existencia de una etiopatología orgánica en este trastorno. Estas son las posibilidades de observar cuadros análogos (sobre todo con síntomas compulsivos y motores) tras lesiones psico-orgánicas; la mejoría con la aplicación de fármacos con un perfil de acción neuroquímica muy específico (serotoninérgico) o incluso con técnicas de neurocirugía estereotáxica y la persistencia y refractariedad general a las terapéuticas de este tipo de pacientes.

A pesar de ello, si se comparan los datos recogidos sobre factores biológicos en depresión, trastornos de ansiedad (no obsesivo-compulsivo) o esquizofrenia con los referentes a trastorno obsesivo-compulsivo, estos últimos son muy reducidos. Ello puede explicarse por la escasa incidencia de estos enfermos. sin embargo, éstos plantean interesantísimos interrogantes, y pueden además servir de modelo (hipercontrol vs. descontrol; agresividad interna vs. externa; etc.) frente a otras alteraciones psicopatológicas.

Predisposición familiar.

Hay estudios genéticos que apoyan una participación hereditaria de base poligénica, aunque sujeta a influencias ambientales. Se han descrito por lo menos 32 pares de gemelos concordantes y 19 discordantes para el T.O.C. (Rudin, 1953; Parker, 1964; Marks y cols., 1969; Hoaken y Schnurr, 1980), de los cuales son seguros 13 pares de gemelos monocigotos

concordantes y siete discordantes. Otros estudios encuentran una alta incidencia de rasgos obsesivos en familias, pero no estrictamente del T.O.C. y consideran que los estudios con gemelos no son definitivos; apuntando que se hereda alguna predisposición para la conducta obsesiva, pero no para el desarrollo completo del trastorno (Insel, 1985).

Alteración de la neurotransmisión: Hipótesis serotoninérgica.

El auge de la hipótesis serotoninérgica surge de estudios que demuestran la eficacia de la clomipramina, potente inhibidor de la recaptación de serotonina en el tratamiento del T.O.C., una observación originalmente realizada hace veinte años por nuestro grupo (López-Ibor, 1967, 1969). En base a esta hipótesis, Yaryura-Tobías (1977) obtiene buena eficacia en el tratamiento del T.O.C. empleando el aminoácido precursor, l-triptófano, y nosotros mismos hemos hecho observaciones espectaculares en la mejoría de trastornos obsesivos con la utilización de 5-OH-triptófano asociado a inhibidores de la descarboxilasa periférica.

Estos datos han sido apoyados por las siguientes investigaciones que muestran que otros fármacos con efecto potente en la inhibición de la recaptación de la 5-HT, tales como: zimeldina (Kahn, 1984), fluvoxamina (Price, 1987) y fluoxetina (Fontaine, 1985) son agentes antiobsesivos más eficaces que medicamentos con menor potencia y especialidad en la recaptación de 5-HT (nortriptilina, imipramina o desipramina) tampoco han resultado efectivos algunos IMAO, como la clorgilina (Insel, 1983; Zohar e Insel, 1987).

Enfermos resistentes a la clomipramina a los que se agrega a la pauta terapéutica triptófano o litio presentan un efecto amplificador de la respuesta, lo que sustenta la hipótesis de que

aumentando la neurotransmisión serotoninérgica se reducen los síntomas obsesivos (Rasmussen, 1984).

Para investigar la función serotoninérgica central se pueden utilizar diferentes agentes serotoninérgicos. Partiendo de la evidencia de la eficacia terapéutica de los inhibidores de la recaptación de 5-HT, se podría hipotetizar que la administración de un agonista serotoninérgico a los pacientes con T.O.C. reduciría los síntomas; sin embargo, una dosis única de m-clorofenil-piperacina (m-CPP), un agonista del receptor postsináptico serotoninérgico (Mueller y cols., 1985) produce una transitoria pero marcada exacerbación de los síntomas obsesivo-compulsivos, que no ocurre en controles ni en pacientes con T.O.C. tras placebo (Zohar y colaboradores, 1987). Cuando se readministra m-CPP tras el tratamiento con clomipramina, no se incrementan de forma significativa los síntomas obsesivos, esto es consistente con el desarrollo de hiposensibilidad adaptativa del receptor postsináptico de la 5-HT al agonista m-CPP tras el tratamiento crónico con clomipramina (Zohar, 1988). Estos datos, junto con otros previos que sugieren una alteración del recambio de la 5-HT (incremento de 5-HIAA en el LCR, Insel, 1985), orientan hacia que alguna población de receptores 5-HT₁ presentan hipersensibilidad en el T.O.C.. La inducción de hiposensibilidad en estos receptores podría ser el mecanismo de acción antiobsesivo de la clomipramina. Charney y cols. (1988), en un trabajo de diseño parecido, no pudieron confirmar estos resultados.

Hemesh y cols. (1988) encontraron niveles bajos de vitamina B12 plasmática en pacientes con T.O.C. (20%), significativamente mayor que en normales y pacientes esquizofrénicos (4%), hipotetizando un posible papel de la deficiencia de la vitamina B12 en la patofisiología del T.O.C. por la interacción entre esta vitamina y la 5-HT en el SNC, basándose en los

hallazgos de Botez y cols. (1982), que encontraron niveles bajos de 5-HIAA en el LCR de pacientes neuropsiquiátricos que presentaban deficiencias de vitamina B12 y folato y que aquellos pacientes que respondían favorablemente al tratamiento con folato mostraban una elevación del nivel de 5-HIAA del LCR.

Casas (1986) observó en dos pacientes que habían recibido acetato de ciproterona (fármaco antiandrógeno), uno de ellos para el tratamiento del hirsutismo y otro que iniciaba un proceso de feminización, la mejoría de los síntomas obsesivos. En base a este hallazgo inició un estudio piloto de tratamiento con acetato de ciproterona a seis mujeres con T.O.C. resistentes al tratamiento con ansiolíticos y antidepresivos. Observó mejoría de los síntomas durante el tratamiento farmacológico, con reaparición de los mismos tras la retirada del fármaco. Hay hallazgos que apoyan la hipótesis de que las hormonas gonadales son importantes en el desarrollo de los sistemas serotoninérgicos. Así se ha visto que la gonadoctomía en ratas determinaba un incremento en los niveles de SHT en el día 12 si los animales eran machos y niveles francamente inferiores a los de este grupo si eran hembras. Por otra parte, la administración de estradiol o dietil estil bestrol en ratas en el momento del nacimiento determinaba un aumento de la 5-HT en ambos sexos detectable los días 8 y 12 (Essman, 1978). La testosterona podría ejercer un efecto enzimático, reduciendo de este modo la concentración de SHT en los machos o tal vez los estrógenos actúen directamente sobre el tejido cerebral incrementando su capacidad para producir 5-HT en la hembra neonata.

Hipótesis dopaminérgica.

La acción antiobsesiva de la periciazina es un ejemplo de la posible efectividad terapéutica

del bloqueo dopaminérgico. También lo indica la relación del T.O.C. con un conjunto de entidades nosológicas presuntamente ligadas a una alteración del sistema de neurotransmisión dopaminérgica, como pueden ser la esquizofrenia, la discinesia tardía, el corea de Huntington y, sobre todo, el síndrome de Gilles de la Tourette. En algunos de estos trastornos la frecuencia de aparición de síntomas obsesivo-compulsivos llega a ser en el caso del síndrome de Gilles de la Tourette del 33 al 89 por 100, según los autores (Turner, 1985; Comen, 1984). Incluso se sugiere la posibilidad de una genética común para ambos trastornos (Pauls y Leckman, 1986), pudiendo representar el T.O.C. una expresión alternativa de los factores responsables del síndrome de Gilles de la Tourette y/o T.O.C. (Pauls y cols., 1986).

Hay conductas compulsivas estereotipadas en la psicosis anfetamínicas y la utilidad del haloperidol (bloqueador del receptor dopaminérgico) en el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette han llevado a presentar el T.O.C. como el resultado de una hiperactividad dopaminérgica.

Hipótesis catecolaminérgica.

Se ha encontrado embotamiento de la respuesta de la hormona del crecimiento (GH) a la administración de clonidina (Siever, 1983; Insel, 1984) en el T.O.C. al igual que en pacientes con melancolía. Este test valora la función del receptor adrenérgico. En condiciones normales la administración del agonista clonidina determina un aumento de la GH plasmática, probablemente por efecto directo postsináptico sobre los receptores hipotalámicos. La disminución de esta respuesta implicaría una disminución de la actividad adrenérgica reflejo de una menor sensibilidad de los receptores centrales adrenérgicos. Siever (1983),

consistentemente con esta hipótesis, encontró niveles plasmáticos de MHPG mayores en pacientes con T.O.C. que en controles, lo que sugiere la posibilidad de que en estos pacientes pudiera haber un incremento de la actividad noradrenérgica presináptica y una disminución compensatoria de los receptores postsinápticos adrenérgicos.

Hipótesis endorfinica.

Insel y Pickar (1983) hipotetizaron que los pacientes obsesivos con dudas rumiativas presentaban un déficit de la capacidad, mediada por los opiáceos, de registrar la recompensa; este déficit podría manifestarse a nivel cognitivo como una dificultad para alcanzar la certeza. Estos autores comprobaron que la administración de naloxona a dos pacientes con T.O.C. empeoraba los síntomas de forma aguda, no así tras placebo. La clomipramina se ha demostrado que mejora los síntomas obsesivos; también se ha comprobado que potencia las acciones antinocicepticas de los opiáceos (Sewel y Lee, 1980). Además, la d-anfetamina provoca breve pero significativa mejoría de los pacientes con obsesiones severas (Insel y cols., 1983). Este efecto de la d-anfetamina puede estar relacionado con el sistema opiáceo, ya que la naloxona bloquea el aumento de activación y auto-estimulación provocado por la d-anfetamina (Segal y cols., 1979). Estos hallazgos implican de alguna forma a los opiáceos endógenos en la patofisiología del síntoma obsesivo.

Daño orgánico cerebral.

Es histórica la asociación del T.O.C. con daño cerebral. En 1963, Schilder especuló por

primera vez la posible etiología orgánica del trastorno al observar la asociación entre T.O.C. y encefalitis y al encontrar anormalidades neurológicas en varios pacientes, tales como temblor moderado, disminución del movimiento de los brazos, facies rígida, acinesia e hipercinesia. Mayer-Gross (1960) lo describe como secuela común de encefalitis, enfermedad de Parkinson y traumatismo craneal. Barton (1954, 1965) describe un paciente con T.O.C. que presentaba diabetes insípida, especulando que el trastorno podría ser secundario a alteración hipotalámica. Hillbom (1960), en una revisión de 414 casos de traumatismos craneales de guerra encontró una prevalencia de neurosis obsesivas del 3,4%; en cambio Lishman (1968) sólo observó el desarrollo del trastorno en el 1,4% de los que presentaban traumatismo craneal severo, concluyendo que podría tratarse de una variedad infrecuente de secuela postraumática. Recientemente se han descrito cuatro casos de T.O.C. cuyo inicio fue precedido de traumatismo craneal leve (Mc Keon y cols., 1984) y cuya sintomatología se iniciaba dentro de las veinticuatro horas consecutivas al traumatismo. En general, los componentes motores del T.O.C. (estereotipias, compulsiones) predominan sobre los ideativos en estos enfermos.

Behar (1984), empleando la TAC, informa de una dilatación ventricular cerebral significativamente mayor en adolescentes con T.O.C. que en controles, así como déficits perceptuales-espaciales parecidos a aquellos encontrados en pacientes con lesiones del lóbulo temporal. El mismo Behar apunta la posibilidad de que el grupo de sujetos con T.O.C. de inicio en la infancia constituya un subgrupo con disfunción del SNC más marcada.

Una técnica psicofisiológica para investigar si existe algún proceso cerebral de información alterado es el estudio de los potenciales evocados. Así, Ciesielki (1981) y Beech (1983)

demuestran en la onda N220 del potencial evocado visual una disminución de la amplitud y un acortamiento de su latencia semejante a las que ocurren a los enfermos psicóticos, lo que podría significar un trastorno en los estadios precoces del procesamiento de la información compleja, por falta de control inhibitorio. Ciesielski comenta que el acortamiento de la latencia es compatible con la hipótesis de un déficit de 5-HT, sistema neurotransmisor de tipo fundamentalmente inhibitorio. Shagass (1984) estudia los potenciales evocados somatosensoriales en pacientes con T.O.C., esquizofrenia y depresión mayor, encontrando característicamente en los pacientes con T.O.C. que la amplitud media del N60 era mayor (más negativa), mientras que la del P90 tendía a ser menor (menos positiva, igualmente la amplitud de la onda N130 era también más baja, menos negativa). Shagass opina que de confirmarse estos resultados, podrían utilizarse los potenciales evocados somatosensoriales para el diagnóstico diferencial del T.O.C.. Entre los potenciales lentos, la variación contingente negativa (VCN) no aporta datos significativos en cuanto a la morfología y resolución de la onda, pero demuestra una disminución de su amplitud (Vallejo, 1979) que puede interpretarse en función del elevado nivel de activación o como una alteración de los procesos de atención.

Es también frecuente encontrar en estos pacientes alteraciones en los test neuropsicológicos. Sher y cols. (1984) comprueban que existe un déficit de memoria en lo que se refiere a actividades cotidianas en los pacientes compulsivos con rituales de comprobación, pero no en el resto de los pacientes con T.O.C.. Naturalmente, la disminución de atención-concentración podría explicar el hallazgo.

Mejoría tras neurocirugía.

Bernstein y cols. (1975) muestran el seguimiento de 43 pacientes psiquiátricos a los que se les había practicado una lobotomía prefrontal entre 1948 y 1970, encontrando que los T.O.C. (N=27) mejoraban más que los pacientes esquizofrénico. Entre nosotros (Peraíta y cols., 1972), revisando las catamnesis de las leucotomías realizadas desde 1941 (alrededor de 80 enfermos), comprueban sorprendentes resultados a largo plazo. La leucotomía se basa en que la desconexión de las vías frontotálámicas repercute favorablemente en los enfermos emocionales de la cognición.

En 1947, Spiegel y Wycis introducen la técnica estereotáctica, lo que permite una mayor precisión y seguridad al limitar las lesiones a zonas más específicas. En 1952, algunos investigadores (Whitty y colabs., 1952; Le Beau, 1952) comprobaron que las lesiones en el cíngulo no provocaban ningún cambio en psicóticos, pero aliviaban los estados obsesivos y ansiosos. Gray-Walter (1977) teorizaba que la sobreactivación del cíngulo provocaba comportamientos compulsivos; Talairach y colabs. (1973) comprobaron la producción de movimientos estereotipados repetitivos parecidos a los rituales compulsivos inducidos por la estimulación eléctrica de la región cingular en 52 pacientes epilépticos resistentes a los tratamientos. Mitchel-Heggs y cols. (1976) observaron que la cirugía consistente en dos pequeñas lesiones en el cuadrante bajo medial de cada lóbulo frontal conducía a mejora clínica definitiva en 89% de 27 pacientes obsesivos severos.

Leksell desarrolló la técnica de la capsulotomía anterior bilateral estereotáctica, cuyos mejores resultados se centran en los pacientes obsesivos (Fodstad y cols., 1982) y son

comparables a los obtenidos con la cingulotomía.

Entre nosotros, López-Ibor, y cols. (1973) revisaron 24 casos operados con la técnica de la capsulotomía estereotáctica, observando en el 80% de los enfermos fases hipertímicas que aparecían en la primera semana del postoperatorio, o en todo caso, antes de los seis meses, coincidiendo la normalización del estado de ánimo con la desaparición o atenuación de los fenómenos fóbicos y obsesivos para dejar de ser los síntomas una carga para la vida psíquica de los pacientes.

Tippin y Henn (1982) encontraron que cinco pacientes obsesivos severos mejoraban (uno de ellos con remisión completa) tras leucotomía modificada con eliminación de los 2-3 centímetros mediales de la sustancia blanca que va desde la circunvolución cingular anterior. Este procedimiento se piensa que actúa por la interrupción del tracto tálamo-frontal.

Burzaco (1980) ha hecho una revisión exhaustiva del tema, apoyándose en una amplia experiencia personal (85 pacientes obsesivos operados hasta 1981). La zona de incidencia de la psicocirugía estereotáctica se centra en las conexiones diencefálicas (tractotomía suborbitaria, capsulotomía anterior, cingulotomía, talamotomía medial). Sus resultados en pacientes graves superan el 50% de mejorías. Los campos operatorios más específicos en estos pacientes parecen definitivamente centrarse en las zonas subcaudadas y cingulares.

Co-morbilidad en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Con frecuencia el trastorno obsesivo-compulsivo se asocia a otras patologías, de los que la depresión mayor y los trastornos de ansiedad son los más frecuentes. Rasmussen y Eisen en 1992, publican un estudio en el que encuentran que los pacientes con T.O.C. tienen una probabilidad de padecer una depresión a lo largo de su vida, utilizando la Schedule for Affective Disorder y la Schizoprenic Lifestyle Anxiety (SADS) de un 78%. La presencia de fobias es frecuente dentro del T.O.C. con un SADS=28%; ansiedad de separación de un 17%. La probabilidad de presentar una fobia social a lo largo de la vida en individuos con T.O.C. es de un SADS=26%, mientras que la probabilidad de padecer un trastorno de la alimentación es de SADS=8%, el abuso de alcohol y los trastornos de pánico también se asocian con frecuencia a este trastorno (SADS=16% y SADS=15%, respectivamente). La probabilidad de padecer un trastorno motor en especial el Síndrome de Gilles de la Tourette es, también superior a la esperada por azar, con un SADS=6%.

Sin embargo, no todos los trastornos que reciben la calificación de "compulsivo" forman parte del trastorno obsesivo-compulsivo. Muchos trastornos como: la cleptomanía, la piromanía, la tricotilomanía, las "compras compulsivas", la ludopatía y la potomanía, sólo tienen en común con el T.O.C. en que se trata de conductas repetitivas. Se trata, en su mayoría, de trastornos por falta de control de impulsos, aunque existen datos a favor de que una disfunción serotoninérgica, estaría implicada en su etiopatogénesis.

Rieman y cols. (1.992) encuentran una interesante asociación: la tasa de alcoholismo entre pacientes con T.O.C. no es superior a la población normal, sin embargo, los alcohólicos

tienen tasas de T.O.C. superiores a la población general.

En 1993, Crum y cols., utilizando datos de la investigación *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) estudiaron si la incidencia del T.O.C. era superior en aquellas personas consumidoras de drogas. La muestra quedó constituida por 13306 personas de las que 414 eran consumidores habituales de cocaína. Encontraron que los sujetos que consumían cocaína y otras drogas como marihuana, tenían más riesgo de desarrollar T.O.C., este riesgo fue estimado en 7.1 % ($p=0.03$) para las sujetos consumidores frente a 4.1 % ($p=0.01$) en los que no consumían.

El T.O.C. ha sido relacionado en alguna ocasión con el trastorno de estrés postraumático. Recientes estudios epidemiológicos encuentran unas tasas mucho más elevadas de T.O.C. entre los veteranos de la guerra de Vietnam que en la población general. Pitman y cols (1993), describen un caso de un individuo que no padecía ninguna psicopatología desarrolla un T.O.C. acompañado de un trastorno de estrés postraumático, cuya sintomatología persiste durante más de veinte años.

El uso de cirugía estética en pacientes con dismorfofobia sigue siendo controvertido, aunque a corto plazo es beneficioso. Jerone y cols. (1992) publican un estudio controlado de 20 pacientes que estaban en lista de espera para una operación estética de rinoplastia en comparación con un grupo control. En términos de mortalidad psiquiátrica los pacientes presentaban más alteraciones que los controles teniendo altas tasas de neuroticismo, fobia social y además eran mucho menos extrovertidos. En términos de imagen corporal los resultados sugieren que los que estaban en lista de espera cumplían algunos de los criterios

esenciales de la dismorfofobia.

Lydiar y cols.(1993) encuentran que la dismorfofobia tiene características comunes con el trastorno obsesivo-compulsivo y la fobia social, de hecho en la literatura japonesa y coreana es considerada como una forma de fobia social. Sin embargo, se sabe que la fobia social que presentan estos pacientes es normalmente secundaria al trastorno dismorfofóbico. Estos autores también han notado una respuesta al tratamiento diferente, ya que la dismorfofobia responde principalmente a ISRS mientras que la fobia social responde a ISRS pero también lo hace con IMAO.

Philips y cols. (1.994) encuentran que 9 (19%) de pacientes con T.O.C. tenían dismorfofobia pero que ninguno de ellos lo había reconocido ante el médico, porque les resultaba muy embarazoso. Para estos autores es muy importante el identificar este trastorno ya que tiene una alta tasa de intentos de suicidio y además tiene una buena respuesta al tratamiento. Difieren de Jerome que opina que los pacientes con dismorfofobia responden espectacularmente al tratamiento quirúrgico, mientras ellos sostienen que rara vez éstos producen una respuesta satisfactoria e incluso en muchos de los casos producen un empeoramiento de la sintomatología.

Las "compras compulsivas" han sido ignoradas durante mucho tiempo en la literatura psiquiátrica aunque es aparentemente frecuente y puede ocasionar consecuencias severas tanto desde el punto de vista económico como legal. Schlosser y cols. (1.994) diseñan un estudio para evaluar el estilo de vida y los problemas de los "compradores compulsivos". Cuarenta y seis pacientes fueron estudiados con la entrevista estructurada del DSM-III-r para trastornos

de personalidad, y con una entrevista semi-estructurada enfocada a este trastorno. El perfil era el de una mujer de 31 años que empezó a los 18 años. Estos sujetos gastan su dinero en ropa, zapatos y discos. Más de las dos terceras partes cumplían criterios de un trastorno del eje I, los más frecuentes eran trastornos de ansiedad, abuso de sustancia y trastornos del humor. Casi el 60% cumplían el criterio para trastorno de personalidad eje II) más frecuentemente se trataba de personalidades obsesivo-compulsivas, limítrofes (*borderline*) y por evitación. Para estos autores se trata de una entidad clínica que puede causar un gran malestar a los que lo padecen y además se encuentra asociado con otros trastornos psiquiátricos.

También se ha estudiado la relación del trastorno obsesivo-compulsivo con los trastornos psicóticos. Eisen y col. (1993), de un total de 475 pacientes que seguían tratamiento ambulatorio para T.O.C., 67 (14%) presentaban síntomas psicóticos, que eran definidos como alucinaciones, ideas delirantes y trastornos del pensamiento. En un 6% de la muestra el único síntoma psicótico era la falta de introspección. Un 4% de los pacientes cumplían criterios DSM-III-r para ambos T.O.C. y esquizofrenia y un 3% cumplía criterios de trastorno esquizotípico de la personalidad.

Co-morbilidad con los trastornos de la conducta alimentaria

Desde 1939, un gran número de autores han encontrado características comunes en diferentes procesos morbosos que, de acuerdo, con la clasificación DSM-III-r, se conocen como trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos del humor. Du Bois, en 1949, agrupa estas características comunes según aspectos fenomenológicos,

respuesta al tratamiento y antecedentes familiares. El miedo obsesivo a ganar peso, rituales en las dietas y programación estricta de las comidas son hechos comunes en pacientes con anorexia nerviosa, y pueden estar relacionados con las obsesiones y compulsiones (Palmer y cols., 1939; Solyom y cols., 1982) que son típicas del T.O.C.

Los sentimientos "obsesivos de culpa" aparecen en los pacientes bulímicos cuando comen desmesuradamente, y el hábito de provocarse el vómito muestra relaciones psicopatológicas con las obsesiones y compulsiones (Solyom y cols., 1982). Existen síntomas comunes en el T.O.C., trastornos en la conducta alimentaria y trastornos del humor, así por ejemplo un interés disminuído en las relaciones sexuales, una disminución en la temperatura corporal, y trastornos del sueño.

Beilodi y cols. (1992) no encuentran características comunes de personalidad entre los trastornos de conducta alimentaria y T.O.C. Fahy y cols. (1993), estudian una muestra de ciento cinco mujeres con T.O.C., de las que doce mujeres (11%) tenían antecedentes de historia de anorexia nerviosa. Estas pacientes presentaron además con anterioridad los síntomas obsesivo-compulsivos, mientras que en las pacientes que padecían T.O.C. junto con anorexia nerviosa la sintomatología aparecía a la vez. La co-morbilidad entre estos dos síndromes parece tener relación con factores comunes de vulnerabilidad. Pacientes en los que el T.O.C. aparece en edades tempranas tiene un riesgo aumentado de desarrollar trastornos de la conducta alimentaria.

Para Iancu y cols. (1993) existirían factores socio-culturales implicados en la patogénesis de la anorexia nerviosa, con una relación clínica entre los trastornos de la conducta alimentaria,

depresión y T.O.C. Presentan un caso de una mujer de dieciseis años, inmigrante de Rusia, que desarrolla las tres patologías.

Tamburrino y col. (1994) publican un estudio en el que examinan la frecuencia de trastornos en la conducta alimentaria en mujeres con T.O.C. A todas las pacientes se les pasó la escala de Yale-Brown para obsesiones y compulsiones. Treinta y una mujeres participaron en el estudio, de las que un 42% (n=13) tenían antecedentes de trastornos en la conducta alimentaria: un 26% anorexia nerviosa (n=8); un 3% bulimia nerviosa (n=1); y un 13% anorexia y bulimia (n=4). Estos autores consideran que la frecuencia de un trastorno de la conducta alimentaria antes de desarrollar un T.O.C. es superior a lo que se creía hasta ahora.

Pascuale y cols. (1994) calculan la tasa de morbilidad en familias de pacientes con trastornos en la conducta alimentaria (n=41), trastorno obsesivo compulsivo (n=70), y trastornos del humor (n=39). El riesgo familiar para desarrollar un trastorno obsesivo compulsivo era mayor en aquellas familias que ya tenían antecedentes de T.O.C. También, existía una asociación casi estadísticamente significativa en familias con antecendentes de trastornos de conducta alimentaria y trastornos del humor.

Co-morbilidad con alteraciones del sistema nervioso central.

A lo largo de la historia se han formulado diversas teorías entorno a la etiología del trastorno obsesivo-compulsivo y, la idea de que el T.O.C. pudiese estar relacionado con una perturbación orgánica cerebral, fue expuesta por Tuke a finales del siglo XIX, quien argumentaba que los síntomas del trastorno con frecuencia, se encontraba presentes en la

encefalitis de von Economo y en la epilepsia del lóbulo temporal. Sin embargo, no es sino hasta épocas recientes cuando se ha conseguido sistematizar estudios que aportan resultados a favor de esta hipótesis .

Actualmente en la bibliografía existen datos que apoyan que el T.O.C. puede aparecer en asociación con ciertos padecimientos, que se saben alteran el funcionamiento del sistema nervioso, mientras que en otros casos, es posible identificar antecedentes neurológicos relevantes en la historia personal del paciente con este trastorno. De la misma manera, la respuesta a la farmacoterapia y la evaluación del sistema nervioso a través de técnicas neurofisiológicas y de imagen y por medio de estudios neuropsicológicos, demuestra la existencia de alteraciones diversas en estos pacientes, que señalan un compromiso en el funcionamiento de áreas cerebrales específicas. Estos hechos han dado lugar al desarrollo de modelos neurobiológicos del T.O.C. basados en conceptos anatómicos.

Los modelos que se desarrollan a partir de conceptos anatómicos centran su atención sobre la sintomatología propia del T.O.C. en otros padecimientos de índole neurológica, cuyos mecanismos neurofisiopatogénicos son conocidos o por lo menos pueden documentarse con técnicas paraclínicas. Dentro de esta línea de investigación se hipotetiza que los ganglios basales y la corteza frontal juegan un papel determinante en la fisiopatología del T.O.C. Otra fuente de apoyo a los modelos neurobiológicos a partir de conceptos anatómicos, está constituida por el hecho de que la sintomatología obsesivo-compulsiva puede aparecer después de un traumatismo craneo- encefálico porque, en algunos casos extremos, puede ser tratada por medio de cirugía. Dentro de estos estudios, se presta atención particular a la participación de sectores temporales, frontales y de otras áreas de la corteza cerebral en los

síntomas obsesivo-compulsivos.

Por otra parte, los avances en la ingeniería genética han dado lugar al desarrollo de diversas técnicas que permiten evaluar desde un punto de vista anatómico y fisiológico las condiciones del sistema nervioso central.

Las alteraciones en los sistemas frontales-subcorticales han sido relacionadas con la patogénesis del T.O.C. Por otra parte, se han observado relaciones entre el T.O.C. y otros trastornos neurológicos como el síndrome de Gilles de la Tourette, neuroacantosis, parkinsonismo postencefalítico, infarto del núcleo caudado, intoxicación por monóxido de carbono, intoxicación por manganeso, anoxia, parálisis supranuclear progresiva, corea de Sydenham y lesiones en el lóbulo frontal. Todo esto indica que el circuito frontal-caudado-pálido media en la sintomatología del T.O.C.

El síndrome de Gilles de la Tourette se define como la presencia crónica de tics motores y verbales. Erenberg y cols.(1987) publican un estudio sobre la evolución natural de los tics en una población adulta de 58 sujetos, con edades comprendidas entre los 15 y los 25 años. Encontraron que los tics "casi desaparecían" en un 26%, que "disminuían" en un 47%, "permanecían sin cambios" en un 14% y "empeoraban" en un 14%. Además, encontraron que un 41% de los pacientes mayores de 18 años debían seguir recibiendo medicación.

En 1988 Bruun estudió una muestra de 136 pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette con edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, encontrando que la severidad de la sintomatología mejoraba con el tiempo; un 28% fue capaz de prescindir de la medicación;

y en un 52% de los casos las mejorías fueron espontáneas. Shapiro en 1989 encontró que de un 5 a un 8% de los pacientes con este trastorno se recuperaban completamente y esta recuperación permanecía en la adolescencia; los tics fueron menos severos en un 35% de los casos durante la adolescencia y menos severos en "casi todos" los pacientes adultos.

Existen evidencias recientes en que los trastornos específicos del comportamiento, incluyendo al trastorno obsesivo-compulsivo, el déficit de atención con hiperactividad, una conducta muy alterada, se asocian con una frecuencia superior a la esperada por azar al síndrome de Gilles de la Tourette.

Diversos estudios demuestran que de un 30 a un 50% de los pacientes con el síndrome de la Tourette presentan un trastorno obsesivo-compulsivo. Los estudios en familias demuestran que la etiología de los dos trastornos está relacionada. En un estudio publicado por Leonard (1992) encuentra que 54 niños y adolescentes con un T.O.C. primario severo con tics pero que no cumplían criterios de Gilles, fueron revaluados a los 2-7 años y diagnosticados de síndrome de Gilles de la Tourette. Se utilizaron entrevistas estructuradas y exámenes neurológicos para determinar la presencia de tics en estos pacientes y en 171 familiares de primer grado. Una historia familiar de tics se encontró en un 57% de los pacientes al principio del estudio, mientras que al final del seguimiento aumentó hasta un 59%. Ocho pacientes cumplían criterios de síndrome de la Tourette. Los pacientes con una historia familiar de tics presentaban una gran ansiedad, una concentración aumentada de ácido 5-OH-indolacético y ácido homovalínico; además presentaban un T.O.C. de aparición más precoz. Los pacientes con Gilles solamente diferían en la edad de aparición del T.O.C. La frecuencia de aparición del síndrome de la Tourette y tics entre familiares de primer grado era de 1.8%

y un 14% respectivamente. Este estudio es el primero que esta sistematizado y apoya la hipótesis de que el T.O.C. y el síndrome de Gilles de la Tourette pueden ser manifestaciones de una misma enfermedad genética.

Park y cols. en 1.993 publican un estudio retrospectivo, sobre una muestra de 101 niños con el síndrome de la Tourette, que se caracterizaban por una temprana aparición de la enfermedad y se además se asociaban a trastornos del comportamiento, déficit de atención por hiperkinesia (45%), trastorno obsesivo-compulsivo (50%), conducta muy alterada (67%) y problemas escolares (52%). De los pacientes que presentaban alteraciones de comportamiento al inicio del cuadro, mejoraron al final del tratamiento: un 46% de los que tenían trastorno por déficit de atención con hiperkinesia, un 47% de los que presentaban T.O.C., un 46% de los que tenían una conducta muy alterada y un 66% de los que tenían problemas escolares. El seguimiento de los enfermos se realizó cada 6 meses. Al final del estudio necesitaban tratamiento para tics en un 10%, tratamiento anti-obsesivo en un 5% y estimulantes en un 12%.

Pauls y cols. en 1993 publican un trabajo con una muestra de 338 familiares de primer grado de 85 pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette y 113 controles. Se utilizaron entrevistas estructuradas y los antecedentes familiares fueron recogidos de cada miembro. No encontraron evidencias de que los trastornos de atención, problemas de aprendizaje, tartamudez y problemas en el lenguaje fueran por sí mismas variantes del síndrome de la Tourette. Estos autores creen que existirían dos tipos de trastornos por déficit de atención en relación con el Gilles; uno sería una forma secundaria a éste último y en el otro la asociación sería casual.

Robertson y cols.(1993) examinan la relación entre el trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de la Tourette; comparan los síntomas obsesivos, depresivos y de ansiedad en un grupo de pacientes con Gilles con un grupo de enfermos deprimidos y con un grupo control. La puntuación en escalas de obsesiones fue más elevada en el primer grupo y en el grupo de deprimidos que en los sujetos control. La puntuación en escalas de depresión fue también más alta en el primer grupo que en los sujetos controles pero mucho menor que en los sujetos deprimidos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con Gilles tienen una alta probabilidad de presentar un T.O.C. primario y también de desarrollar síntomas obsesivo-compulsivo cuando se deprimen.

Aunque el T.O.C. con frecuencia ocurre en pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette, poco se sabe acerca de las características de las obsesiones y compulsiones que presentan estos enfermos y, si éstas difieren o no de aquellas que aparecen en los que padecen un T.O.C. puro. Mark y cols. (1993) desarrollan un estudio prospectivo con una muestra de 10 sujetos y 15 sujetos con T.O.C. y síndrome de la Tourette. Utilizan como instrumentos de medida la escala de Yale-Brown para obsesiones y compulsiones, el cuestionario de obsesiones de Leyton y un cuestionario que diseñan para diferenciar los síntomas entre ambos grupos. Los sujetos que presentaban T.O.C. asociado al síndrome de la Tourette tenían obsesiones estadísticamente significativas más altas sobre temas violentos, sexuales y necesidades de simetría; tenían más compulsiones sobre la necesidad de T.O.C.ar, contar y hacerse daño. En los sujetos que padecían las dos patologías, las compulsiones aparecían de manera espontánea mientras que en los sujetos que padecían un T.O.C. puro aparecían precedidas de obsesiones. Por lo tanto, estos autores encuentran que el T.O.C. y el síndrome de Gilles de la Tourette asociado a T.O.C., tienen diferencias fenomenológicas

y creen que podrían corresponder a la existencia de diferencias en conexiones neuroanatómicas o neuroquímicas.

Estos mismos autores (Mark y cols., 1.993) realizan un estudio en el que comparan la relación entre la 5-HT y la dopamina en ambos trastornos, durante 14 semanas, en un estudio doble-ciego, en el que compara la fluvoxamina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) con sulpiride (un antagonista de los receptores D2 de la dopamina), seguido de un estudio simple-ciego con terapia combinada (4 semanas) en 11 sujetos que presentaban T.O.C. y Gilles de la Tourette. El sulpiride redujo los tics pero no mejoró la sintomatología obsesivo-compulsivo; la fluvoxamina sola o combinada con el sulpiride no mejoró los tics pero en cambio redujo la sintomatología obsesiva. Es posible que las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas estén implicadas en este trastorno.

La presencia de T.O.C. en pacientes con la enfermedad de Huntington, una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante caracterizada por movimientos coreiformes y demencia progresiva ha sido encontrada en algunos casos. Cummings y cols. (1.992) publican un estudio con dos casos; ambos pacientes mostraban conductas repetitivas y un comportamiento estereotipado complejo egodistónico característico del T.O.C. Posiblemente el circuito frontal-caudado -pálido juegue un importante papel en la aparición de los síntomas del T.O.C.

Los déficits cognitivos en pacientes con lesiones estructurales de los ganglios de la base incluyen normalmente una disminución en la fluencia verbal, una lentitud, una dificultad en cambiar de tareas, una disminución en la orientación espacial y una dificultad en el

aprendizaje de tareas motoras. Martin y cols. (1993) se plantean un estudio para determinar si pacientes con T.O.C. presentaban esas mismas disfunciones cognitivas. Una batería de tests neuropsicológicos fue pasada a una muestra de 17 pacientes con T.O.C. sin tratamiento y a 16 controles emparejados en edad y sexo. También fueron evaluados 11 pacientes con tricotilomanía. Sus resultados sugieren que las regiones cerebrales responsables de las disfunciones cognitivas en pacientes con la enfermedad de Huntington son diferentes a aquéllas implicadas en el T.O.C.

El tortícolis espasmódico idiopático, debido a una alteración de los ganglios de la base, es una forma de distonía focal caracterizado por movimientos involuntarios de los músculos del cuello que provoca una desviación clónica de la cabeza o la adopción de posturas anormales. Bihari y cols. (1992) estudian la relación entre los síntomas obsesivo-compulsivo de 22 pacientes con torticolis espasmódica y 29 controles. Utilizando las escalas de Yale-Brown para obsesiones y compulsiones, el cuestionario de Maudsley para obsesiones y compulsiones y el cuestionario de depresión de Beck, comprobaron que los sujetos con torticolis espasmódica tenían más síntomas obsesivos-compulsivos, de depresión y de ansiedad que los sujetos control. Para estos autores puede haber una relación entre los ganglios de la base y el T.O.C.

El blefaroespasma, un trastorno caracterizado por contracciones involuntarias del músculo orbicular que provoca un parpadeo continuo, es una forma de distonía focal, que comparte características fenomenológicas con el T.O.C. Para evaluar esta relación Bihari y cols. (1992) utilizan el cuestionario de Maudsley para obsesiones y compulsiones, sobre una muestra de 21 pacientes con blefaroespasma y 19 sujetos controles. Los casos obtuvieron

puntuaciones más elevadas que los controles.

Swedo y cols. (1993) estudian 11 niños con corea de Sydenham con una clínica que incluía disartria, trastornos de la marcha, y movimientos involuntarios de cara, cuello, tronco y extremidades. Diez de los 11 niños tenían anticuerpos antineuronales, todos tenían alteraciones psicológicas; especialmente sintomatología obsesivo-compulsiva, labilidad emocional, hiperactividad, irritabilidad, distraibilidad y un comportamiento más infantil. Los síntomas obsesivo-compulsivo aparecían en un 9 niños (82 %) de los que 4 cumplían criterios DSM-III-r para T.O.C. Los síntomas aparecían con anterioridad al Corea, y su severidad aumentaba y disminuía según las alteraciones motoras.

La tricotilomanía se clasifica dentro del DSM-III-r como un trastorno del control de los impulsos aunque tiene características fenomenológicas, de respuesta al tratamiento y asociaciones familiares y neurobiológicas comunes con el T.O.C. Leane y cols.(1992), en un estudio familiar , encuentran que la relación entre T.O.C. y tricotilomanía es de un 94 %. Una muestra de 65 familiares de primer grado de 16 mujeres con trastorno crónico de tricotilomanía fueron comparadas con dos grupos controles. El primero estaba formado por 90 familiares de primer orden de 19 mujeres voluntarias sanas emparejadas en edad y el otro grupo estaba formado por 65 controles normales. De las 16 mujeres con tricotilomanía 3 (19%) tenían familiares de primer grado con trastorno obsesivo-compulsivo. Tres de los 65 familiares fueron diagnosticados de T.O.C.; en el grupo de familiares de mujeres sanas no existía ningún familiar que cumpliera criterios de T.O.C. Estos resultados muestran una tasa elevada de T.O.C. en familiares de pacientes con tricotilomanía.

Swann y cols.(1992) comparan 8 pacientes con tricotilomanía con 13 pacientes con T.O.C. Para estos autores existen diferencias en la sintomatología, ya que los individuos con tricotilomanía obtienen más placer cuando se tiran del pelo que los individuos con T.O.C. cuando realizan sus rituales. Los pacientes con tricotilomanía tienen menos ansiedad, depresión y neurosis y son más extrovertidos.

Hunt (1993) publica un caso de una mujer con tricotilomanía que no respondió al tratamiento con clomipramina, fluoxetina y bupiriona pero que, sin embargo, mejora con trazodona. Este caso sugiere que los síntomas de tricotilomanía responden favorablemente a la trazodona sobre todo si se asocia a sintomatología obsesivo-compulsiva como era este caso.

Co-morbilidad con estados depresivos

La relación psicopatológica entre el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos del humor ha sido estudiada desde hace tiempo. Krafft-Ebing resaltó la identidad de los pensamientos obsesivos y los melancólicos, y Kraepelin, Maudsley y Marchand, consideraron que las obsesiones eran parte integrante o por lo menos muy relacionada con los trastornos del humor, especialmente con los episodios melancólicos.

En la actualidad y siguiendo la teoría psicodinámica de Freud, el trastorno obsesivo-compulsivo es clasificado dentro de los trastornos de ansiedad, como puede observarse en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-I) (APA,1952), en el DSM-II (APA,1969), y en la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-9) (OMS,1987).

Sin embargo, las observaciones clínicas hechas durante los años 60 sugieren, por primera vez, la posibilidad de que esta supuesta categoría nosológica unitaria esté basada, en realidad, en entidades con diferentes puntos de vista etiológicos y clínicos. El DSM-III (APA, 1980) propone una reclasificación de los trastornos de ansiedad, el término neurosis es abandonado porque implica el hecho de compartir una causa común: un conflicto del inconsciente relacionado con una utilización inadecuada de los mecanismos de defensa del individuo. En vez de considerar la etiología del proceso morboso, la clasificación DSM-III se basa en la presencia de síntomas comunes.

El sistema multiaxial se estableció para evaluar por separado los trastornos de personalidad, las posibles etiologías orgánicas, los estreses ambientales, y los niveles de adaptación anteriores a las manifestaciones clínicas. Como consecuencia de esto, la personalidad compulsiva se presenta en el eje II, claramente separada del Trastorno Obsesivo-Compulsivo en el eje I.

Uno de los aspectos más controvertidos de los trastornos de ansiedad en general, es la autonomía o independencia de los trastornos del humor. Esto ha provocado la aparición de puntos de vista opuestos, los defensores de la separación en categorías diferentes (Roth y col. 1972) y los que apoyan la hipótesis unitaria de los trastornos afectivos y emocionales. Por ejemplo, Lewis (1934) encontró altas tasas de prevalencia de crisis de pánico y T.O.C. en pacientes melancólicos. Incluso antes, Janet (1903) mantenía la unidad clínica de las agitaciones forzadas, un conjunto de trastornos que incluían trastornos obsesivos, trastorno de pánico, fobias, bulimia, síndromes con dolor (incluyendo algunos casos de migraña y dolor facial atípico) y otros trastornos psicológicos como el colon irritable. Janet encontró que las

agitaciones forzadas aparecían frecuentemente asociadas a la distimia y a la depresión (*psychasthenie* y *neurasthenie* respectivamente).

López Ibor (1950-1966) describió, por un lado, la "angustia vital" como el síntoma cardinal de los trastornos neuróticos, que era una angustia de naturaleza biológica (endotímica). La angustia vital era análoga a la "tristeza vital" descrita por Schneider (1950) en la depresión. No obstante, los trastornos neuróticos no eran confundidos con otros trastornos del humor, al ser uno de los tipos o subcategorías. Además, las investigaciones de Lopez Ibor estaban más relacionadas con la etiopatogénesis y la psicopatología que con la nosología, propuso también tratamientos biológicos para condiciones neuróticas.

Para el diagnóstico de T.O.C., el DSM-III requiere que las obsesiones y las compulsiones no sean secundarias a otro trastorno mental, como por ejemplo el síndrome de Gilles de la Tourette, esquizofrenia, depresión mayor o trastorno mental orgánico. Sin embargo, en la versión revisada DSM-IIIr (APA, 1987) estos criterios de exclusión fueron eliminados, porque se reconoció que el T.O.C. podía aparecer junto con otros trastornos.

Algunos autores proponen la frase "con síntomas psicóticos" para casos severos de T.O.C., que al igual que en los trastornos del humor, tienen pensamientos intrusivos que adquieren la cualidad de delusion y a los que el individuo no ofrece resistencia.

En la CIE-10, el T.O.C. es separado de otros trastornos neuróticos, lo que está en concordancia con las investigaciones recientes, es decir, la consideración del T.O.C. como una entidad independiente. Pero al mismo tiempo el T.O.C. es una condición heterogénea,

con diferentes estadios en su evolución y quizás subformas clínicas. Los diferentes estadios del T.O.C. fueron, por primera vez, descritos por Legrand du Saulle (1875), y admitidos posteriormente por Janet (1903).

Manifestaciones clínicas: Existen bastantes datos a favor de la posible asociación entre el T.O.C. y los trastornos del humor (Insel y col., 1982a, 1984), en consecuencia, son frecuentes las investigaciones sobre las relaciones de las obsesiones, compulsiones y la depresión (Gittelson, 1966; Welner y col. 1976; Videbach, 1975). Este tópico puede considerarse desde diversas perspectivas.

Síntomas depresivos en el trastorno obsesivo-compulsivo: No es raro que los enfermos con T.O.C. presenten simultáneamente síntomas afectivos (Jenike y col. 1981, 1990, 1991). Rasmussen y Tsuang en una muestra de 100 pacientes diagnosticados de T.O.C., encontraron que hasta un 20 % negaban padecer una depresión al principio del estudio y la mayoría refería que la depresión había aparecido después de la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos. Una minoría presentó al mismo tiempo síntomas obsesivos y de depresión. De acuerdo con Rosenberg (1968) hasta un 34 % de los pacientes con T.O.C. recibieron en el pasado tratamiento antidepresivo. Durante el episodio depresivo los síntomas obsesivos aumentan en algunos pacientes pero en otros disminuyen.

Por otra parte, muchos pacientes con T.O.C. sólo acuden al médico cuando se deprimen, esto aumentaría la prevalencia de la depresión en estos estudios clínicos. Kringlen encontró que el 17% de los pacientes con T.O.C. tenían síntomas depresivos al comienzo de su sintomatología, pero un 42 % tenían estos síntomas en el momento de la hospitalización.

Obsesiones y compulsiones en el trastorno depresivo: Las obsesiones y compulsiones son frecuentes en los trastornos primarios del humor (Zohar e Insel, 1987a). De hecho, alguna vez se ha apuntado que las depresiones con síntomas obsesivo-compulsivos representan un subtipo dentro de los trastornos del humor.

Los síntomas obsesivos pueden aparecer durante un episodio depresivo mayor, generalmente relacionados con la sintomatología depresiva, como por ejemplo pensamientos obsesivos de duda.

Está descrito que las obsesiones reducen el riesgo de suicidio en las depresiones (Jenike, 1991). En un estudio retrospectivo con 398 pacientes depresivos con rasgos psicóticos, Gittleson (1966) encontró que 152 (38%) tenían síntomas obsesivos. En estos pacientes la presencia de obsesiones estaba relacionada con rasgos de personalidad previa depresiva y obsesiva. Este autor también encontró que los pacientes deprimidos con rasgos obsesivos tenían menos tentativas suicidas que aquellos que no los tenían. Sin embargo, Videbach (1975) no pudo verificar este efecto protector de las obsesiones sobre el suicidio, posteriormente este autor y Vaughan (1966) encontraron que los rasgos obsesivos eran más frecuentes en las depresiones agitadas que en las inhibidas.

El curso de las obsesiones y compulsiones parece ser paralelo al trastorno primario. Los síntomas obsesivos tienden a aparecer durante la depresión y disminuyen a medida que el paciente mejora; si los síntomas obsesivos son anteriores empeoran durante la depresión y vuelven al estado original en el momento en que el episodio depresivo cesa (Videbach, 1975; Marks, 1987).

Semejanzas y diferencias entre los síntomas depresivos y obsesivos: Existen muchos síntomas comunes en ambos trastornos lo que hace difícil separar el T.O.C. de la depresión. En ambos trastornos existe una baja autoestima, sentimientos de duda, ansiedad y culpa. Los síntomas vegetativos, como la pérdida de peso y los trastornos del sueño, también pueden aparecer en el T.O.C.; los rituales relacionados con la ingesta de alimentos y con el sueño son frecuentes durante un episodio depresivo. Es también, difícil diferenciar las preocupaciones de una personalidad depresiva de los pensamientos obsesivos que aparecen en el T.O.C. Generalmente las rumiaciones son egosintónicas, son aceptadas por el paciente como racionales, quizás exageradas pero relacionadas con la experiencia depresiva. Pero las obsesiones son egodistónicas y son vividas por el sujeto como impuestas, fuera de contexto y a las que el sujeto ofrece resistencia. Mientras que el paciente deprimido tiende a focalizarlo todo en el pasado el enfermo obsesivo tiende a prevenir acontecimientos futuros.

La agresividad es un fenómeno común en el T.O.C. y en la depresión, pero ésta es de diferente manera. Los pacientes deprimidos muestran siempre un pobre control de su agresividad especialmente al principio y al final del episodio (Ledesma, 1977) mientras que los pacientes con T.O.C. son buenos controladores, en muy raras ocasiones pierden el control pero cuando esto sucede son muy violentos.

La vulnerabilidad para la depresión está caracterizada por un excesiva adaptación a las normas sociales, pero los pacientes con T.O.C. se caracterizan porque por una parte parecen adaptarse extraordinariamente bien a las normas sociales ya que son muy perfeccionistas pero cuando la actividad se convierte en rituales pierde su sentido, así por ejemplo los rituales de lavado no se traducen en limpieza, las obsesiones morales hacen que el individuo tenga un

comportamiento amoral.

Curso clínico: El curso de ambas enfermedades es distinto. La depresión tiende a ser proceso episódico mientras que el T.O.C. es crónico (Coryell, 1981). La edad de aparición del T.O.C. es comparativamente más baja que la depresión y la relación varon/mujer es, también, diferente (más baja para la depresión).

Kendell y Discipio (1970) observaron que los síntomas obsesivos son raros en la manía. La desaparición de los síntomas obsesivo-compulsivos ha sido descrito en el T.O.C. y en el trastorno bipolar durante episodios maníacos, (Gordon y Rasmussen, 1988).

Otro aspecto interesante aunque menos importante es el hecho de que los síntomas depresivos mejoran con el embarazo mientras que los obsesivos empeoran (Brandt y Mackenzie, 1987).

Asociación con trastornos motores y otros hallazgos neurológicos: Un factor muy importante que diferencia el trastorno depresivo del T.O.C. es la asociación con trastornos motores, como el Gilles de la Tourette y otros trastornos como el corea de Sydenham (Swedo y col, 1989). Este hecho se ha relacionado con las alteraciones dopaminérgicas del T.O.C. y la respuesta a neurolépticos.

Estudios familiares: Tanto la depresión como el T.O.C. tienden a aparecer en las mismas familias, sugiriendo la posible existencia de una asociación entre estas enfermedades, aunque la naturaleza de esta asociación todavía no está aclarada. En un estudio retrospectivo, Coryell (1981) encontró que los pacientes obsesivos tenían con elevada frecuencia una

historia familiar de manía o depresión en comparación con el grupo control (20.9% frente a 4.6%).

Epidemiología: En la población general también existe asociación de estas dos enfermedades. Boyd y col. (1984) encontraron utilizando un sistema de diagnóstico múltiple que los pacientes con T.O.C. tenían una probabilidad de padecer depresión de un 10.8 superior a individuos que no padecían este trastorno.

Los síntomas obsesivos y depresivos a veces aparecen con frecuencia al mismo tiempo en un paciente. En EE.UU., el estudio ECA encontró que un tercio de los enfermos obsesivos cumplían criterios del DSM-IIIr de depresión mayor. Por esto, parece que la depresión es la complicación más frecuente del T.O.C. Puede aparecer antes, durante o después de las obsesiones y los síndromes pueden seguir un curso independiente o no (Marks y col, 1975).

Depresión secundaria en el T.O.C. Comorbilidad entre ambos trastornos: En muchos pacientes con T.O.C., los episodios depresivos se mantienen después de un largo tiempo de trastorno obsesivo. Esto hace que se tienda a diagnosticar de T.O.C. cuando los síntomas depresivos aparecen con posterioridad. De acuerdo con este esquema el trastorno básico es el primario y el secundario deriva de éste. Cuando los síntomas depresivos aparecen con anterioridad el pronóstico es mejor. La secuencia cronológica de depresión y obsesión parece tener una importancia teórica y una utilidad en la práctica clínica.

Respuesta al tratamiento: La respuesta al tratamiento farmacológico se ha utilizado para identificar trastornos que comparten una psicopatología común. Algunos antidepresivos

tricíclicos e IMAOs han demostrado su eficacia en el T.O.C., sin embargo, este trastorno no responde a la terapia electroconvulsiva (Lieberman, 1984).

El hecho que los inhibidores de la recaptación de la serotonina sean efectivos en el T.O.C., mientras que los inhibidores de la recaptación de noradrenalina no lo sean le diferencian de otros trastornos del humor y de ansiedad. Esto permite plantear la hipótesis de una posible disfunción serotoninica en el T.O.C. Los nuevos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como la fluoxetina, la fluvoxamina y en menor medida la mianserina y otros antidepresivos no tricíclicos han demostrado tener efectos antiobsesivos. En casos de pobre respuesta a estos tratamientos se han desarrollado estrategias orientadas a aumentar la potencia serotoninica de los tratamientos.

Los síntomas depresivos del T.O.C. mejoran de manera paralela a las obsesiones y las compulsiones (Flament y col. 1985, Perse y col. 1987, Cottraux y col. 1990 y Godman y col. 1989) aunque otros estudios no han encontrado este paralelismo (Ananth y col. 1981, Insel y col. 1983).

Otro hecho que diferencia al T.O.C. del trastorno depresivo es la pobre respuesta al placebo observado en el T.O.C. Por ejemplo, en el estudio de Montgomery (1980) respondieron a placebo un 5% de los pacientes mientras que un 65% respondió a clomipramina. Por otro lado en la depresión hay una respuesta a placebo superior a un 30%. Pero los síntomas depresivos que aparecen en el T.O.C. no responden al placebo. Parece que el mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina requieren un periodo de adaptación de los receptores para que los efectos antidepresivos tengan lugar mientras que

en el caso de la depresión que forma parte del T.O.C. este efecto podría tener lugar de manera más directa.

La privación de sueño generalmente produce una respuesta corta en la mitad de los pacientes deprimidos (Joffe y Brown, 1984). Los pacientes que sufren T.O.C., en general no responden a la privación de sueño y sus obsesiones o compulsiones no cambian (Joffe y Swinson, 1988).

Thoren y col. (1980) observaron que la reducción del 5-HIAA, metabolito de la serotonina se relacionaba con la mejoría del T.O.C. durante el tratamiento con clomipramina. Desde el punto de vista terapéutico lo que parece más importante es que hay una disminución de la concentración de 5-HIAA y no del 4-metoxi-hidroxi-fenilglicol (MHPG), el principal metabolito de las catecolaminas lo que lo diferencia del trastorno depresivo en el que hay una gran disminución de dicho metabolito.

Flament y col. (1987) encontraron que tras un tratamiento con clomipramina los pacientes presentaban una reducción de la actividad de la monoamino-oxidasa de un 10% y esto se correlacionaba con una mejoría en la sintomatología, ya que se ha relacionado la actividad de la MAO plaquetaria con la actividad serotoninica central.

Marcadores biológicos: Teniendo en cuenta que la naturaleza de la relación (si es que existe) entre el T.O.C. y la depresión no está aclarada, una posible manera de estudiarlo es a través de la identificación biológica de los marcadores comunes.

Test de la supresión con dexametasona: Este test identifica una alteración en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. Lieberman y col. (1985) no encontraron ningún paciente con T.O.C. que fuera no-supresor mientras que un 37% de los pacientes deprimidos eran no supresores. Insel y col. (1982) encontraron que un 37% de pacientes con T.O.C. y con una puntuación elevada en la escala de Hamilton para la depresión y con antecedentes familiares de depresión eran no supresores. Vallejo y col. (1989) consideran que la no supresión que aparece en pacientes con T.O.C. depende de la presencia concomitante de depresión mayor.

Sueño: Los pacientes con T.O.C. tienen un periodo de latencia REM menor, una reducción de la fase delta, una reducción del tiempo total de sueño y de la eficacia del mismo. Por lo tanto existen aspectos comunes en ambos trastornos en lo que se refiere al sueño.

Alteraciones en el sistema nervioso central: Existen diferencias entre el T.O.C. y el trastorno depresivo en lo referente a alteraciones en el sistema nervioso central. En el T.O.C. se ha observado la presencia de signos neurológicos menores, imágenes anormales en la RMN, actividad eléctrica anormal en el mapa cerebral, alteraciones en las PET, TAC y SPECT e incluso síntomas catatónicos.

Secreción de hormona de crecimiento post-clonidina: Otro marcador biológico de los trastornos depresivos es la modificación de la concentración plasmática de la hormona de crecimiento (GH) después de la administración de clonidina. Esta respuesta también aparece en los pacientes con T.O.C. aunque no tengan depresión secundaria (Insel y col. 1984).

Respuesta endocrina a pruebas serotoninérgicas: La función serotoninérgica central se puede

estudiar midiendo en sangre la concentración de hormonas cuya secreción dependa de factores hipotalámicos que a su vez dependen del control de la serotonina.

En los trastornos depresivos se observa una respuesta aplanada en la secreción de prolactina tras la estimulación con clonidina, clomipramina o triptófano, siendo esta alteración más manifiesta en los pacientes con un trastorno depresivo más endógeno, severo o más melancólico.

Por otro lado los resultados en el T.O.C. son bastante diferentes. Se ha encontrado una respuesta elevada de secreción de prolactina igual que en los controles.

Desde el punto de vista comportamental, Zohar y cols. (1987) encontraron que tras la administración de un agonista postsináptico de la serotonina (m-CPP) se producía una exacerbación de la sintomatología obsesiva, lo que no sucedía ni en los controles ni el T.O.C. tras la administración de placebo. Por el contrario la metergolina, un bloqueante de los receptores serotoninérgicos producía una disminución de esta respuesta.

La depresión tiene una respuesta aplanada en la secreción de prolactina mientras que el T.O.C. la tiene elevada, ambas alteraciones pueden explicarse a través de mecanismos diferentes; en el primer caso se debería a una hiperactividad del metabolismo de la serotonina mientras que el segundo se debería a una regulación a la baja en los receptores de la serotonina.

En resumen puede afirmarse que el trastorno depresivo y el T.O.C. son entidades clínicas

diferentes aunque con una elevada tasa de comorbilidad. Existen síntomas depresivos que aparecen en el transcurso de un trastorno obsesivo-compulsivo, esto se correspondería a una depresión secundaria y su respuesta al tratamiento sería igual que para el resto de los síntomas del T.O.C. Los síntomas depresivos parecen correlacionarse con algunos hallazgos neuroquímicos. La respuesta del T.O.C. al tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos no está relacionado con la presencia o ausencia de depresión secundaria.

Influencia de la personalidad en el trastorno obsesivo-compulsivo.

La cuestión de la relación entre la personalidad obsesivo-compulsiva y T.O.C. ha sido desde hace tiempo de interés clínico y de investigación. Según los trabajos psicoanalíticos tradicionales publicados, las dos condiciones se sitúan en el extremo de un continuo (Salzman, 1986), en el que los individuos con una personalidad obsesiva difieren de los que tienen una neurosis obsesiva en que los primeros muestran rasgos de personalidad egosintónicos, mientras que en último grupo predominan rasgos egodistónicos (Ingram, 1961). En este contexto, la personalidad obsesivo-compulsiva se ha considerado como un factor de predisposición en el desarrollo del T.O.C. El concepto de Janet de "psicastenia" está de acuerdo con esta hipótesis. Sin embargo, ya en la década de 1960 algunos autores mantuvieron que una personalidad pre-mórbida obsesiva no representa una condición necesaria o suficiente para el desarrollo del T.O.C. (Ingram, 1961; Lewis, 1966). Varios estudios psicométricos demostraron por análisis factorial la independencia relativa entre rasgos de personalidad y síntomas obsesivos (Sandler y Hazari, 1960; Reed, 1969).

En la década posterior, los resultados de varios estudios clínicos documentaron que en

alrededor de un tercio de los pacientes con T.O.C. no es posible detectar rasgos obsesivo-compulsivo premórdidos (Black, 1974), y que la mayoría de las personalidades obsesivas desarrollan condiciones psiquiátricas distintas al T.O.C. (Chodoff, 1972; Morgan y Russell, 1975; Kenyon, 1976).

En años recientes, el debate ha sido reavivado por el DSM-III. En 1986, Rasmussen no encuentra una relación clara entre las variantes de la personalidad descritas en el eje II y el T.O.C. En su trabajo encuentran una asociación con la personalidad compulsiva de un 55 %, con la personalidad histriónica de un 9 %, y con la esquizoide, de un 7 %. Con la variante dependiente de la personalidad, de un 5 %; y en un 25 % de los casos no encontraron ninguna asociación.

Posteriormente, varios estudios que utilizaban instrumentos de autoinforme o entrevistas estructuradas para el trastorno del eje II han documentado que el diagnóstico de trastorno compulsivo de personalidad es bastante poco frecuente en pacientes de T.O.C. (0-6 %), mientras que otros trastornos del eje II (en particular, los trastornos de personalidad por evitación, por dependencia, histriónico, y esquizotípico) se encuentran con más frecuencia (Hoffe, 1988; Black, 1989; Baer y cols., 1990; Mavissakalian y cols., 1990).

Estos resultados tienen implicaciones prácticas considerables. La presencia o no de un trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad o de otro trastorno del eje II podría conducir a diferentes presentaciones de T.O.C. o influir en la respuesta a las terapias farmacológica y conductual (Jenike y cols., 1986; Minichiello y cols., 1987).

Cassano y cols. 1994, evalúan la prevalencia de trastornos de la personalidad individuales en una muestra de pacientes (trece varones y dieciocho mujeres) que cumplían los criterios diagnósticos DSM-III para T.O.C. y de un grupo control emparejado por edad y sexo. Los resultados indicaban que los trastornos de personalidad son muy frecuentes en pacientes con T.O.C., y los diagnosticados con más frecuencia pertenecen al grupo C: en particular, evitación (32,2%), pasivo-agresivo (29%), y compulsivo (19,3%).

En cuanto al trastorno compulsivo de la personalidad, la prevalencia mostrada en nuestro grupo (19,3%) es sin duda inferior a la manifestada en estudios clínicos llevados a cabo antes de la introducción del DSM-III (Black, 1974), aunque consistente con la que comunicaban la mayor parte de investigaciones basadas en el DSM-III.

Frost y cols., 1994, encuentran que las personalidades menos buscadoras de sensaciones, más perfeccionistas y con más sentimientos de culpa son las que se asocian con más frecuencia al T.O.C. También encontraron que los padres eran más sobreprotectores, perfeccionistas y con niveles altos de criticismo.

Sin embargo, estos autores consideran que la definición del trastorno compulsivo de la personalidad como viene dada en el DSM-III es excesivamente restrictiva, y es aplicable sólo a los caso más serios e incapacitantes (Goldstein, 1985). Los cambios en el DSM-III-r han aproximado la definición del trastorno en cuestión al concepto tradicional de personalidad obsesiva (Goldstein, 1985). Es probable que eso genere una mayor prevalencia de este trastorno en pacientes con T.O.C. (Baer y cols., 1990). Por otra parte, los estudios clínicos realizados antes de la introducción del DSM-III se basaban esencialmente en una evaluación

retrospectiva, mientras que la investigación actual valora la co-morbilidad entre T.O.C. y trastornos del eje II. Pollack, 1987, subraya que los estudios basados en una evaluación retrospectiva pueden favorecer el descubrimiento de una relación mucho más estrecha entre rasgos de personalidad y T.O.C.

Es posible que la gravedad de los síntomas obsesivos, sobre todo en pacientes con una historia larga de enfermedad, sean un factor importante de error en la valoración de los trastornos del eje II. Este problema ya se ha reconocido para otros síndromes psiquiátricos, sobre todo síndromes depresivos y ansiosos (Reich y cols., 1986; Mavissakalian y cols., 1990).

Interacciones sociales en los trastornos obsesivo-compulsivos.

Santayana (1905-1906) describió al ser humano como un ser capaz de resistir sus impulsos y "por no dejarse llevar". Según esto, los trastornos psiquiátricos pueden dividirse en aquéllos caracterizados por una excesiva impulsividad y otros caracterizados por un excesivo control. Los trastornos en el que el problema fundamental es una falta de adaptación, se clasificarían aparte. Lombroso (1891) describió la impulsividad de los epilépticos y años más tarde en la literatura inglesa se empezó a hablar de *moral madness*, 'locura moral'. El término de locura impulsiva fue muy utilizado en la literatura alemana y Jaspers (1909) publicó un trabajo sobre esto, refiriéndose a la "morriña". A finales de los años 60 la impulsividad empezó a considerarse como parte importante de las tendencias suicidas en adolescentes (Montgomery y Montgomery 1982a y 1982b).

El T.O.C. siempre se ha caracterizado por un grado extremo del control de los impulsos, por eso no es de extrañar que en la literatura inglesa la resistencia ha sido considerada como la principal característica psicopatológica que presentan estos enfermos.

El conflicto entre las normas sociales y los principios individuales se ha involucrado en el desarrollo de trastornos mentales. Durkheim (1897) introdujo el concepto de "anomia" para describir una forma particular de suicidio en aquellos individuos que pensaban que sus propios principios y valores no eran relevantes y que les hacían perder las conexiones con la comunidad. Pero lo contrario también puede suceder. Kraus (1977) describió las características premórbidas de la personalidad depresiva desde una perspectiva social, Tellenbach (1983) describió la personalidad pre-depresiva (tipo melancólico).

Los pacientes deprimidos muestran una manera de adaptarse a las normas sociales que López-Ibor (1991) llama *disnomia*. Así los pacientes con obsesiones y compulsiones de limpieza resultan estar siempre sucios porque tienen miedo a la contaminación y sus compulsiones están basadas, más bien, en un control mágico que en una conducta de limpieza eficiente, siendo los enfermos más sucios que acuden a la consulta. De la misma forma los que tienen obsesiones relacionadas con cuestiones morales, son los que presentan un estilo de vida más inmoral, ya que sus principios son egoístas y se olvidan de las otras personas.

Otro aspecto importante del T.O.C., muy descrito en la literatura psicoanalítica es la agresividad dirigida contra uno mismo. La agresividad es esencial para la supervivencia, pero en el TOC se convierte en una forma de conducta auto-destructiva. Este aspecto fue denominado por Freud como el instinto de muerte o *thanatos*.

Las primeras descripciones del T.O.C. contienen una información muy rica sobre la interacción social de este trastorno. Legrand du Saulle describió en 1875 la *folie du doute* como una forma de las cuatro que caracterizan las *folies avec conscience*. Distinguió tres estadios en la evolución de este trastorno:

- 1) Obsesiones inconfesadas.
- 2) Obsesiones que son comunicadas porque existe una necesidad de reafirmarse.
- 3) Influencia social.

Janet (1903) consideró tres estadios en la evolución de los T.O.C. que podían normalizarse durante el tratamiento:

- 1) Estadío psicasténico.
- 2) Agitaciones forzadas.
- 3) Obsesiones y compulsiones.

El estado psicasténico es equivalente a la personalidad obsesiva, el paciente siente que todo lo que hace no es perfecto; "insuficiencias mentales" también están presentes, algunas de ellas son volicionales (indecisión, procrastinación, tardanza, dificultad en completar tareas que han sido empezadas), dificultad de empezar nuevas tareas y otras insuficiencias mentales o somáticas (atención, concentración, memoria,...). El principal problema en este estadio es el control de su actividad mental (pensamiento, respuesta a los acontecimientos) y de su comportamiento social (incapacidad de completar tareas). Todo esto demuestra que las interacciones sociales de este trastorno aparecen ya en estadios muy precoces. Hoehn-Saric y cols. (1981) describen niños con trastornos obsesivo-compulsivos y un pobre control de impulsos.

El estado de agitaciones forzadas se caracteriza por una necesidad de perfección, orden y simetría. Gebstattel (1954) y López Ibor (1950-1966) describieron como un importante aspecto de la sintomatología del T.O.C.: el miedo a terminar lo que se está realizando.

En el tercer estado es cuando aparece la resistencia. Los pacientes no pueden tomar decisiones porque les surgen tendencias contrarias que se oponen a la acción. El conflicto es secundario y consecuente a las alteraciones volitivas y no primario como defiende la literatura psicoanalítica.

En las personas afectadas por el trastorno obsesivo-compulsivo el conflicto fundamental parece ser de índole afectivo ¿amor u odio?. La dificultad para tomar decisiones llevaría a la inhibición conductual, a la pérdida del sentimiento interno de autonomía y a la necesidad compulsiva de verificar.

Los estudios recientes que permiten visualizar el funcionamiento cerebral mediante la PET o la SPECT han implicado a la cabeza del núcleo caudado y a la porción límbica de la corteza cerebral orbitofrontal. En ambas estructuras existe un aumento de consumo de glucosa. Debido a que los procesos informáticos cerebrales dependen de la energía derivada del metabolismo de glucosa, esta evidencia no es específica del síntoma de "duda" pero si parece serlo del T.O.C.

En el modelo de Thomson, Baxter y Schwartz, el núcleo caudado se ha relacionado con el procesamiento de información sensorial para preparar una conducta adecuada. Su disfunción, permite que las dudas en la interpretación de la información sensorial inunden la conciencia. El pensamiento supersticioso y los rituales compulsivos reflejarían el intento consciente de la corteza orbitofrontal para atenuar la variedad de estas dudas que normalmente no emergerían.

Gómez Mont (1993) publica un trabajo en el que resume el modelo computacional de la neocorteza desarrollado por Mumford (en el que cada área de la corteza cerebral estaría conectada con el tálamo y geométricamente sería como si el tálamo fuese una séptima capa de la corteza), así como la tomografía por emisión de positrones en pacientes con TOC. Plantea la necesidad de estudios de los síntomas específicos como la duda, la apatía o los

delirios (usando técnicas de imágenes cerebrales) para entender mejor los correlatos neurobiológicos de la conducta social.

HIPOTESIS

HIPOTESIS.

- 1) Los trastornos obsesivo-compulsivos . presentan alteraciones serotoninérgicas diagnosticables en la clínica mediante un test de estimulación neuroendocrina.
- 2) Los trastornos obsesivo-compulsivos presentan alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, diagnosticables en la clínica mediante una SPECT.
- 3) La co-morbilidad que es tan característica de los trastornos obsesivo-compulsivos altera de una manera muy significativa los hallazgos que se mencionan en 1) y 2).
- 4) De acuerdo con esto, la presencia de una depresión clínicamente significativa hace que los hallazgos en tests neuroendocrinos se asemejen a los de enfermos deprimidos primarios.
- 5) De acuerdo con esto, la presencia de una depresión clínicamente significativa hace que los hallazgos en la SPECT estén artefactados por la presencia concomitante de las anomalías del cuadro depresivo.
- 6) De acuerdo con esto, la presencia de tics motores clínicamente significativos hace que los hallazgos en tests neuroendocrinos sean diferentes a los de los trastornos obsesivo-compulsivos sin co-morbilidad neurológica.
- 7) De acuerdo con esto, la presencia de tics motores clínicamente significativos hace que

los hallazgos en la SPECT estén artefactados por la presencia concomitante de alteraciones de estructuras de los ganglios de la base.

- 8) Puede establecerse correlaciones entre los hallazgos en pruebas neuroendocrinas y los de las pruebas de imagen cerebral.

METODOLOGIA

MATERIAL Y METODOS

Consideraciones éticas.

Este trabajo forma parte de un proyecto aprobado por el Fondo de Investigación Sanitaria en 1.993. Para su diseño se cumplieron los criterios del Código Deontológico Médico Español, la Declaración de Helsinki respecto a los tests en humanos (guía de recomendaciones a Doctores en Medicina para la investigación biomédica en humanos, adaptada de la 29 Asamblea Médica, Tokio, Japón, 1.975) y la Declaración de Hawaii de la Asociación Mundial de Psiquiatría.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, ante testigo, para su participación en el estudio. La firma del mismo se refería a la realización de la prueba de la CMI; características, duración y posibles efectos secundarios.

Criterios de inclusión.

- 1) Pacientes ambulatorios o ingresados que cumplieron criterios DSM-III-r para trastorno obsesivo-compulsivo.
- 2) Ser mayor de edad. En la muestra se incluyó un varón mayor de 16 años con consentimiento paterno.
- 3) Nivel cultural y grado de comprensión suficiente como para poder realizar la entrevista y las exploraciones diagnósticas.
- 4) Los pacientes debían permanecer sin tratamiento durante al menos 15 días para

antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (debido a su mayor vida media, el período de lavado para la fluoxetina fue de 30 días). El periodo de lavado para neurolépticos, hipnóticos y ansiolíticos era de 7 días (sólo podían tomar diazepam 10mg/d).

Criterios de exclusión.

- 1) Mujeres embarazadas.
- 2) Aquellos pacientes que presentaran enfermedades sistémicas graves: cardiovasculares, hepática, renal, respiratoria, endocrina, neurológica o hematológica.
- 3) Pacientes con retraso mental o antecedentes de epilepsia.
- 4) Antecedentes de alergias graves.
- 5) Historia reciente (menos de un año) de abuso de drogas, incluyendo alcohol, según los criterios de la DSM-III-r.
- 6) Antecedente de esquizofrenia o trastorno afectivo bipolar.
- 7) Aquellos síndromes secundarios a un trastorno mental orgánico.

Estos criterios fueron repartidos entre los psiquiatras el Hospital Clínico de San Carlos y de

otros hospitales de Madrid, con el fin de que fueran remitidos pacientes para su inclusión en el estudio.

El estudio se inició en el mes de noviembre de 1.993 y el último paciente que se incluyó fue en julio de 1.994, cuando se consideró que la muestra recogida era suficiente para poder realizar cálculos estadísticos fiables.

La muestra quedó finalmente constituida por 24 pacientes, 17 varones (71%) y 7 mujeres (29%) con una edad media de 28.54 años, con una desviación típica de 8.16 (rango: 16-49). Del total de los pacientes 16 procedían del Instituto de Investigaciones Neuropsiquiátricas de Madrid, 4 del Hospital Clínico de San Carlos, 2 de una consulta privada y 2 del Ambulatorio de Parla.

Con el fin de poder comparar los casos se escogió un grupo control de sujetos sanos, que no padecieran tics, migrañas y que nunca hubieran sido tratados con psicofármacos. El grupo control quedó constituido por 8 sujetos, 4 varones y 4 mujeres, con una edad media de 25.87 años, con una desviación típica de 2.7 (rango: 22-30).

Las comparaciones estadísticas del estudio se han efectuado entre estos dos grupos, utilizando los programas de análisis estadístico r-sigma, InStat y su complementario InPlot. Se han hecho comparación de medias para variables no apareadas, pruebas no paramétricas (χ^2 , probabilidad exacta de Fisher) y coeficiente de correlación.

Protocolo del estudio.

Filiación y antecedentes: Para la obtención de datos personales, antecedentes personales, enfermedad actual y antecedentes familiares se utilizó la entrevista clínica estructurada para la DSM-III-r versión paciente: SICD-P (Spitzer y cols., 1.985a, 1.988).

Protocolo diagnóstico: Se utilizaron los criterios DSM-III-r como diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo.

Psicopatología: Para la evaluación psicopatológica de los pacientes se utilizaron diferentes escalas y cuestionarios:

Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman y cols. 1.989b, 1.989c).

Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (1.979), (Davidson y cols. 1.986).

Escala de valoración de la depresión de Hamilton de 17 ítems (HADR).

Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (HARS).

Subescala de la melancolía de Beck (ítems: 1, 2, 8, 9, 10 y 13 de la escala de valoración

de la depresión de Hamilton).

Cuestionario para distinguir el síndrome de Gilles de la Tourette del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (Trimbel 1.994).

Escala de Signos Neurológicos Menores de Hollander.

Cuestionario de impulsividad de Barratt.

Escala para la evaluación de la gravedad de la sintomatología obsesiva-compulsiva del National Institute Mental Health (NIMH, EE.UU.).

Escala de tics de Yale.

Exploraciones complementarias: Exploración física: A todos los pacientes incluidos en el estudio, al igual que a los sujetos control se les realizó una exploración física general.

Electrocardiograma: Tanto a los pacientes como a los controles se les realizó un ECG para detectar la posible existencia de un bloqueo de rama que impediría la realización del test de clomipramina. Todos los ECG fueron interpretados por un especialista en cardiología del Hospital Clínico (Dr. Segovia).

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La SPECT se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de San Carlos.

El primer documento sobre la aplicación práctica del principio de reconstrucción tomográfica en medicina nuclear se fecha en 1963, con un trabajo pionero de Kuhl y Edwards. En los años 70 Hounsfield combinando el conjunto rotatorio "tubo de rayos X-detector" con el uso de ordenadores desarrolló la Tomografía Computerizada. Esta técnica sustituye la información bidimensional de la radiología convencional por una información tridimensional. A pesar de haber precedido en el tiempo a otras pruebas tomográficas, como la tomografía de transmisión, su desarrollo posterior fue más lento, de modo que la introducción plena de la SPECT y la PET (Tomografía por emisión de fotón único y Tomografía por emisión de positrones, respectivamente), en la clínica y en la investigación sólo comenzó a hacerse realidad a mediados de los años ochenta.

Como otras técnicas más convencionales de la medicina nuclear, la SPECT requiere:

- 1) La administración al organismo de una molécula marcada con radioisótopo (un radiofármaco) cuya biocinética sea predecible en virtud de mecanismos fisiológicos más o menos conocidos;
- 2) La localización del radiofármaco mediante dispositivos capaces de detectar, procesar y mostrar del modo más conveniente para el operador la emisión de radiación electromagnética por parte del correspondiente isótopo radioactivo, y
- 3) La posibilidad de someter las imágenes obtenidas a diversos tipos de análisis.

Principios físicos.

Dos clases de fuerzas, las llamadas fuertes y electromagnéticas, determinan la estabilidad de los núcleos atómicos. Las fuerzas de carácter fuerte son atractivas y se establecen entre los pares protón-protón, neutrón-neutrón y protón-neutrón. Las electromagnéticas son repulsivas y actúan entre protones. Cuando el balance entre estos dos tipos de fuerzas es perturbado, el núcleo se vuelve inestable o radiactivo y se denomina radionúclido; aquellos núcleos radiativos que comparten el mismo número de protones - y pertenecen por ello al mismo elemento atómico - se agrupan bajo el nombre de isótopos radiactivos o radioisótopos. En el proceso que les lleva hacia la estabilidad, los radionúclidos emiten radiación corpuscular - alfa o beta (B^- o B^+) - o electromagnética en forma de radiación o fotones de tipo gamma, transformándose eventualmente en otro núclido con distinto número de neutrones y/o protones. Por razones derivadas principalmente de su mayor capacidad para atravesar la materia y menor toxicidad, la radiación γ es la que se aprovecha habitualmente en las pruebas de imagen en medicina nuclear, en general, y en la SPECT en particular. La PET utiliza radionúclidos emisores de positrones (radiaciones beta). La interacción entre un positrón y un electrón da lugar a la aniquilación de ambos con transformación de su materia a energía en forma de radiación γ . Así, para propósitos de detección la PET también se sirve de radiación gamma.

La emisión de rayos gamma por parte de un radionúclido se puede caracterizar mediante dos parámetros: la frecuencia en el tiempo y la energía con la que son producidos. La radiactividad es un proceso aleatorio en el cual el radionúclido tiene una determinada probabilidad de desintegrarse en la unidad de tiempo. Esta probabilidad es característica para

cada radioisótopo y se conoce como constante de desintegración radiactiva. La actividad expresa el número de desintegraciones por unidad de tiempo. En la práctica se utiliza el período de semidesintegración ($T_{1/2}$), que se define como el tiempo necesario para que la actividad presente en una muestra se reduzca a la mitad. La relación entre ambas es: $T_{1/2} = 0.693/\lambda$. En el sistema internacional, la unidad de actividad es el becquerelio (Bq), que equivale a una desintegración o transformación nuclear por segundo, la antigua unidad millicurio (mCi), que es igual a 37 MBq.

El otro parámetro característico de la radiación gamma es su energía. La determinación del valor de la energía de la radiación de un gamma-emisor permite reconocerlo inequívocamente. La unidad de energía empleada en el sistema internacional para fenómenos en la escala atómica es el electrón-voltio (eV), que se define como la energía que adquiere un electrón en reposo al ser acelerado por la diferencia de potencial de un voltio. El múltiplo más empleado en medicina nuclear es el kiloelectrón-voltio ($1 \text{ keV} = 10^3 \text{ eV}$).

En el vacío la radiación electromagnética sigue un trayecto rectilíneo, pero al atravesar un medio material sólido, líquido o gaseoso pueden producirse las siguientes interacciones:

- 1) Que el rayo sea completamente absorbido por el medio (absorción).
- 2) Que el rayo sea desviado de su trayectoria original (dispersión).
- 3) Que el rayo no interaccione con la materia (transmisión).

Absorción y dispersión conforman juntas el fenómeno de la atenuación. Como resultado de ella, el rayo emergente contiene menos energía que la que tenía el rayo primario.

El tecnecio-99-metaestable (^{99m}Tc) presenta características físicas que lo convierten casi en un radionúclido ideal ya que el proceso $^{99m}\text{Tc}^- \rightarrow ^{99}\text{Tc}^+$ y no se acompaña de emisión de partículas; tiene un $T_{1/2}$ de 6 horas, lo que permite realizar exploraciones en un tiempo que se ajusta bien a la rutina hospitalaria; tiene una emisión predominante (98%) de fotones de 140 keV, que se encuentra dentro del rango de energías óptimo para los sistemas de detección (entre 50 y 500 keV). En los servicios de medicina nuclear se obtiene a partir de molibdeno-99, isótopo del cual procede el ^{99m}Tc en un proceso de transformación $^{99}\text{Mo}^- \rightarrow ^{99m}\text{Tc}^+ + \text{B}^-$, con $T_{1/2}$ para el molibdeno de 67 horas.

Otro radioisótopo empleado con menos frecuencia, pero interesante en el marcaje de muchos compuestos empleados para estudios cerebrales por SPECT, es el yodo-123 (^{123}I). Su $T_{1/2}$ vale 12.3 horas, aprovechándose de él su abundante (84%) radiación γ de 159 keV. Su mejor ventaja frente al ^{99m}Tc viene dada por sus propiedades químicas, que le permiten ser utilizado en el marcaje de numerosas moléculas. Su mayor inconveniente es que requiere ser producido en ciclotrón, lo que encarece su uso y dificulta su disponibilidad hospitalaria.

Instrumentación.

Los dispositivos para SPECT son una modificación de la gammacámara de centelleo

convencional o cámara de Anger. Los componentes básicos de ésta son:

- 1) El colimador, lámina de plomo con orificios diseñada para "filtrar" los rayos emanados del paciente, seleccionando los procedentes del órgano de interés y eliminando la radiación dispersa.
- 2) Un detector de centelleo, compuesto a su vez por tres elementos básicos:
 - a) Un cristal de centelleo, formado, con raras excepciones, por yoduro de sodio activado con talio [NaI (Tl)]. De la interacción del rayo incidente con el cristal resulta la excitación de un número de electrones proporcional a la energía para dar lugar a la producción de fotones cuya longitud de onda se encuentra en el rango del espectro visible.
 - b) Un número variable de tubos fotomultiplicadores, en los cuales la energía luminosa anteriormente producida es transferida a electrones. Estos electrones son acelerados para originar finalmente una corriente electrónica mayor, la cual se traduce en una señal de voltaje que se puede amplificar y medir. El conjunto de señales de los tubos fotomultiplicadores es además procesado por un circuito que establece las coordenadas X e Y del lugar en el que se produjo el rayo primario.
 - c) Un analizador de pulsos, cuyo objetivo es seleccionar entre los voltajes producidos aquellos que se originan de rayos primarios incidentes en el cristal, rechazando los que provienen de la radiación dispersa y del fondo ambiental. Estas últimas tienen,

en general, distinta energía que la del rayo primario, lo que permite que sean discriminadas.

- 3) Un convertidor analógico-digital, que transforma la señal de voltaje, inherentemente analógica (posee un espectro continuo), en una señal digital (de número finito de valores), apta para ser almacenada y/o procesada con un ordenador digital.
- 4) Un dispositivo de visualización, representado habitualmente por un monitor de rayos catódicos e imágenes en película radiográfica o en papel.
- 5) Una consola de control, que permite ajustar los parámetros requeridos según el tipo de estudio.

Colimador, cristal de centelleo y tubos fotomultiplicadores se alojan en un estuche de plomo herméticamente cerrado excepto en el lado del colimador. El conjunto forma el cabezal o cabeza detectora de gammacámara.

Algunos sistemas de SPECT menos comunes poseen más de un cabezal o disposiciones geométricas variables de cristales y tubos fotomultiplicadores en torno al paciente. En la SPECT común de un solo cabezal, éste se encuentra sujeto por un brazo articulado tal que permite la rotación del cabezal alrededor del eje mayor del paciente, al tiempo que gira para mantener siempre enfrente el colimador hacia el centro de rotación.

Adquisición y reconstrucción tomográfica.

La adquisición de imágenes con SPECT exige la rotación de la cabeza detectora alrededor del paciente, que suele realizarse de manera secuencialn mayor frecuencia, en forma secuencial. En este caso, el cabezal permanece quieto mientras adquiere información durante un cierto tiempo. A continuación se desplaza describiendo un arco y de nuevo comienza a recibir señales. La información recogida en cada parada se denomina vista o proyección. El tiempo que dura cada proyección y el desplazamiento entre ellas son siempre los mismos y están prefijados por el operador. Este proceso se repite hasta completar una órbita circular de 360° , aunque son posibles órbitas menores y elípticas. El conjunto de proyecciones planares que han sido adquiridas alrededor de un objeto, contienen una información tridimensional.

La información acumulada en cada proyección es referida de acuerdo con un sistema de coordenadas espaciales XY y almacenada por el ordenador en forma de matriz bidimensional. El tamaño de esta matriz (i columnas; j filas) depende, entre otras factores, del número máximo de unidades diferenciables por el detector según las coordenadas X e Y. Cada elemento o *pixel* de la matriz contiene el número de señales recibidas en la posición X_i Y_j , cada *pixel* contiene la suma de toda la actividad situada delante de él.

La producción de la imagen tomográfica o reconstrucción se consigue a través de la combinación y manipulación, controladas por ordenador, del conjunto de matrices bidimensionales de las respectivas proyecciones. Existen diversos algoritmos para combinar las matrices, siendo uno de los más empleados el conocido como retroproyección (*back*

projection). El resultado final, desde el punto de vista matemático, consiste esencialmente en una matriz tridimensional que contiene al órgano o región estudiados. Cada *voxel*, unidad elemental de volumen, contiene el número total de fotones o cuentas que el sistema identifica como procedentes de la región que representa. Posteriormente, se reconstruyen los datos partiendo de cortes primarios transaxiales en tomogramas oblicuos, que en el caso del cerebro son los siguientes: a) transversales, cuando son paralelos a su plano basal; b) coronales y c) sagitales. También es posible, formar imágenes compuestas, pseudotridimensionales o volumétricas. En estudios cerebrales es usual reorientar los cortes de modo que las tomografías transversales sean paralelas al plano órbito-meatal. Dado que la SPECT cerebral carece de referencias óseas, un compromiso aceptable consiste en buscar el plano tangente a la extremidad anterior de las circunvoluciones orbitarias frontales y al borde inferior cerebeloso. Este plano muestra una desviación menor de 10° respecto al órbito-meatal y se toma como referencia para seleccionar las correspondientes tomografías transversales.

Para eliminar los artefactos superpuestos a la reconstrucción teórica ideal se utilizan una serie de "filtros" que son algoritmos matemáticos. El "filtro" de rampa es el que se aplica a la reconstrucción mediante retroproyección; hablándose entonces de retroproyección filtrada.

Para evitar el error producido por la mayor atenuación de las zonas profundas con respecto a las regiones más superficiales, se utilizan algunos algoritmos que corrigen este defecto.

Se emplean diversos parámetros para evaluar el rendimiento de una cámara de SPECT y permitir hacer comparaciones entre equipos de distintos fabricantes. Algunos importantes,

comunes con las cámaras no tomográficas, son los siguientes:

- 1) **Resolución espacial.** Expresa la mínima distancia entre dos puntos de actividad que el sistema es capaz de distinguir. Las imágenes planares tienen una resolución de unos 5 milímetros; para los cortes tomográficos es próxima al centímetro. La exploración de fuentes de menores dimensiones que la resolución espacial resulta en una subestimación de la concentración radiactiva real, artefacto conocido como efecto del volumen parcial. El bajo poder de resolución de la SPECT, en comparación con las técnicas de imagen morfológica, es hoy su mayor problema.
- 2) **Resolución energética.** Define la capacidad del equipo para medir la energía de la radiación. Suele variar menos del 12 % respecto al valor real.
- 3) **Uniformidad de campo.** Expresa el grado de uniformidad entre distintos puntos del detector en respuesta a una misma fuente de actividad. Las diferencias suelen ser menores del 5 % y usualmente del 2 %.
- 4) **Linealidad.** Es la capacidad del sistema para reproducir una fuente de actividad lineal.

La SPECT posee además dos parámetros de control de calidad que le son propios:

- 1) **Centro de rotación.** Su determinación precisa asegura una órbita circular adecuada alrededor de un mismo eje y la identificación correcta por parte de la electrónica del

sistema del centro de rotación mecánico para ajustarlo al de la reconstrucción.

- 2) **Alineación.** Significa que las imágenes planares deben ser adquiridas en planos paralelos al eje de rotación.

Análisis de las imágenes.

Para propósitos clínicos, en general, es suficiente con la interpretación subjetiva de las imágenes a partir del estudio de la distribución del radiofármaco. Suelen emplearse algunas manipulaciones simples de la pantalla de visualización, tales como ajuste de intensidad y sustracción de fondo. La mayor virtud de la SPECT, respecto a otras técnicas de imagen cerebral reside, en su capacidad para explorar la función y cuantificarla de forma objetiva. La cuantificación conduce a una mejoría en la sensibilidad y especificidad de la técnica, junto a una reducción de la variabilidad intra e interobservador.

La mayoría de los procedimientos de cuantificación en tomografía de emisión requieren comenzar con la determinación de áreas de interés (ADI; en inglés ROI: *region of interest*). Un ADI es una zona de la imagen sobre la que el observador concentra su atención para extraer algún tipo de información; se trata de una agrupación de *voxels*. El operador delimita libremente el contorno del ADI mediante procedimientos manuales (un cursor en la pantalla guiado mediante *joystick*) o permite al ordenador que trace los límites de acuerdo con ciertos requisitos prefijados de forma y/o tamaño. La información solicitada habitualmente consiste en la actividad media del ADI, es decir, la suma de las cuentas de todos los *voxels* dividida

por el número de *voxels* del ADI. Se pueden seleccionar tantas ADIs como se desee, y hacer con ellas las operaciones o manipulaciones que se estimen oportunas. Así, por ejemplo, en nuestro estudio hemos seleccionado 20 áreas de interés (ADI).

A continuación se realiza una cuantificación relativa o semicuantificación que consiste en tomar como referencia a la concentración radiactiva presente en un ADI y definir entonces los correspondientes índices como el cociente entre la actividad de cada región que queramos estudiar y la del ADI de referencia. Este ADI puede ser una pequeña región cerebral hasta la totalidad de ambos hemisferios cerebrales. Cuando se estudian enfermos, es indispensable tomar el ADI de referencia en una región que se sepa que no está afectada por la enfermedad. En el caso del TOC se utiliza como ADI de referencia el cerebelo, ya que en esta patología suponemos que no se altera.

Radiofármacos.

Los radiofármacos son moléculas con un isótopo radiactivo en su estructura. El radioisótopo permite la detección externa de la molécula y seguir su curso o la eventual localización en un compartimento orgánico. Sin embargo, desde el punto de vista farmacológico la cinética del radiofármaco dependen de todos los átomos que lo integran. Radiofármacos que comparten un mismo radioisótopo pueden tener conductas farmacocinéticas absolutamente diferentes. El estudio de la SPECT pasa a ser aquí el de los radiofármacos empleados y sus características cinéticas.

Los radiofármacos usados para SPECT cerebral son mayoritariamente compuestos lipofílicos

capaces de atravesar la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. La entrada de todos ellos al *encéfalo* está gobernada por tres principales factores ¹⁶¹: a) la lipofilicidad de la molécula, b) el grado de ionización en el correspondiente pH sanguíneo, y c) la unión a proteínas plasmáticas. Existen dos grandes grupos de radiofármacos aptos para ser empleados regularmente en la SPECT cerebral:

- 1) Aquellos que se distribuyen en el cerebro proporcionalmente al grado de perfusión. Entre ellos están el ¹³³Xe, la ¹²³I-isopropilamfetamina o yodoamfetamina (IMP), la ¹²³I-trimetil-hidroximetil-iodobenzil-propanodiamina (HIPDM), ²⁰¹Tl-dietil-ditio-carbamato (DDC) y el Tc-hexametil-propileno-amina-oxima o hexametaxima (HMPAO). El Xe difunde libremente de la sangre a los tejidos y viceversa; la SPECT realizada con él suele denominarse SPECT dinámica. Por el contrario, el resto de los radiofármacos mencionados quedan atrapados en los tejidos, de forma que constituyen trazadores de perfusión estáticos.
- 2) Los que tienen afinidad por algún tipo particular de neuroreceptores. En este caso, la distribución de actividad refleja la distribución y estado funcional "in vivo" de los receptores a los que se une el radiofármaco o radioligando, incluyendo ciertos parámetros de la cinética de receptores como densidad y constante de disociación. Así han podido ser visualizados con SPECT receptores dopaminérgicos D1 y D2, colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, opioides, serotoninérgicos y de benzodiazepinas.

De todos los radiofármacos disponibles para la SPECT cerebral, el HMPAO es, con mucho, el más utilizado en la actualidad. Esta molécula sintética es un derivado desmetilado de una estructura de anillos abiertos llamada propileno-amina-oxima. Las características más sobresalientes del HMPAO son:

- 1) Es altamente liposoluble y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica intacta por un mecanismo de difusión pasiva.
- 2) Muestra una gran inestabilidad "in vivo". Después de atravesar la barrera hematoencefálica reacciona rápidamente a nivel intracelular -probablemente mediante algún mecanismo ligado al glutatión- y pierde sus propiedades lipofílicas. De esta forma, queda atrapado en el cerebro, incapaz de retornar al torrente circulatorio. El 5-6% de la dosis inyectada se localiza en el cerebro, con un aclaramiento menor del 1% por hora.
- 3) La captación y retención cerebral están relacionadas con el grado de perfusión, por lo que el depósito es mayor en la sustancia gris, menor en la sustancia blanca y menor todavía en áreas de necrosis completa.
- 4) A las dosis empleadas, carece de efectos tóxicos desde el punto de vista farmacodinámico. Los efectos adversos debidos a la radiación son comparables a los de las otras técnicas convencionales de medicina nuclear.

La relación entre función y flujo sanguíneo cerebral.

Desde que en 1980 Roy y Sherrington postularan la hipótesis del acoplamiento entre flujo y metabolismo, se han hallado numerosas evidencias experimentales de que, en general, la demanda metabólica consecutiva a la actividad neuronal se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo local. El cerebro requiere un continuo aporte de glucosa y oxígeno para satisfacer sus necesidades energéticas. El flujo sanguíneo, gracias a un mecanismo de autoregulación se mantiene constante dentro de un rango de presiones de perfusión; existiendo además mecanismos de regulación dependientes del metabolismo y neurógenos.

En la respuesta vascular es probable que medien mecanismos neuronales directos además de factores humorales locales localmente por las neuronas. De hecho, en algunas circunstancias no existe un paralelismo exacto entre metabolismo y FSC, pareciendo depender éste último directamente de la función neuronal. El esquema función-metabolismo-FSC puede, en la mayoría de las ocasiones, ser simplificado a función FSC. Lo que resulta desde luego más interesante para nosotros es que posiblemente la medida del FSC regional sea un indicador más sensible de la actividad neuronal que la del metabolismo de oxígeno o glucosa.

La SPECT en neurología y psiquiatría: Desde su introducción, la SPECT ha sido aplicada con éxito variable al estudio de los diversos sistemas del organismo. En lo que al sistema nervioso se refiere, el papel de la SPECT en la actividad clínica diaria es hoy discutido; nadie puede negar, sin embargo, que la tomografía de emisión ha aportado un conjunto particular de hallazgos de carácter funcional, no accesibles a la técnicas de imagen más morfológicas como la TAC y la RM, y ha enriquecido el conocimiento "in vivo" de procesos

de los cuales hasta ahora sólo se tenía constancia experimental.

- 1) La SPECT muestra cambios más precozmente que las técnicas de imagen anatómica en los accidentes cerebrovasculares. En el accidente isquémico transitorio puede ser, de hecho, la única exploración complementaria que descubra alteraciones. Además, una vez establecido el proceso, la extensión de la lesión es mayor según la SPECT que con las otras técnicas, al detectar las áreas de penumbra isquémica adyacentes a las de necrosis.
- 2) Obtiene patrones diferenciables en las dos causas más frecuentes de demencia, la enfermedad de Alzheimer y la demencia multiinfarto.
- 3) Localiza focos epilépticos, especialmente en pacientes con crisis parciales complejas. En la fase interictal se objetivan como áreas con defectos de perfusión; la administración del radiofármaco durante la crisis pone de manifiesto hiperfusión de los focos.
- 4) En diversas enfermedades es posible descubrir áreas de diasquiasis (disfunción circunscrita de una región encefálica secundaria a lesión en otra zona distante unida a ella mediante conexiones nerviosas).
- 5) Discrimina entre recurrencia tumoral y necrosis por irradiación en pacientes que han recibido radioterapia.

-
- 6) Es más sensible que la TAC para reconocer cambios cerebrales post-traumáticos.
 - 7) Demuestra alteraciones en numerosas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia, la depresión o el trastorno obsesivo-compulsivo. No existe un patrón uniforme para cada una de ellas, lo que ha sido interpretado como una consecuencia de la existencia de subtipos nosológicos y/o variaciones inherentes a su historia natural. Muchos estudios han conseguido relacionar patrones de perfusión con la sintomatología.
 - 8) Los estudios de SPECT con neuroactivación y las pruebas funcionales farmacológicas, permiten comparar al menos dos grupos de datos que describen, para un mismo sujeto, la actividad cerebral (en nuestro caso FSC regional) generada en distintas circunstancias (antes y después de la administración de un fármaco; en reposo y durante la estimulación con pruebas motoras o sensoriales, etcétera).

Realización de la SPECT. Preparación y administración del radiofármaco.

Todos los estudios de SPECT se realizaron por la mañana en el servicio de medicina nuclear. El paciente fue invitado a echarse en una camilla y permanecer en decúbito supino sin moverse, en una habitación con luz tenue y en silencio, salvo ruido de fondo. Se permitió la compañía de un familiar durante el tiempo que duró el estudio. Antes de administrar el radiofármaco, el enfermo conservó este estado durante al menos 15 minutos.

A la llegada del enfermo, comenzó a prepararse el radiofármaco. El "kit" "frío" de HMPAO

(CERETECr, Amersham International) se reconstituyó con una solución de ^{99m}Tc en forma de pertechnetato en un volumen de 5 ml. El tecnecio se obtuvo a partir de un generador eluido por vez primera el día de la exploración y no más de dos horas antes de ésta, para asegurar una alta pureza radioquímica.

Se inyectaron 740-925 MBq (20-25 mCi) del radiofármaco por vía intravenosa. Un minuto antes de la administración se le insistió al paciente para que permaneciera en reposo y se le pidió que cerrara los ojos y no hablara hasta transcurridos 10 minutos, momento en que podía comenzar la adquisición.

Características técnicas del equipo empleado: El aparato utilizado para la adquisición de las imágenes fue un ORBITER r de la casa SIEMENS, equipado con cabezal detector ZLCr-DIGITRACr-75. Este tiene 75 tubos fotomultiplicadores dispuestos en un campo de visión útil de 38.7 cm de diámetro. Excepto en el lado del cristal, se encuentra protegido por un blindaje de plomo de 6.4 mm de espesor. El cabezal queda sostenido por los brazos de una pinza móvil, en cuyo otro extremo posee un contrapeso. Asociados electrónicamente a este sistema tenemos los siguientes elementos:

- 1) Una camilla móvil con mando electrónico. Posee un dispositivo mecánico controlado electrónicamente que permite mover en bloque el conjunto camilla-paciente de forma tal que el cabezal de la SPECT puede rotar libremente alrededor de la cabeza del paciente. La parte de la camilla donde se apoya la cabeza está hecha de un material que no interfiere significativamente en la toma de las imágenes cuando queda interpuesta entre el paciente y el detector.

-
- 2) Una terminal de control, utilizada para ajustar diversos parámetros generales, como el rango de energías, tipo y tiempo de duración del estudio, así como para hacer el control de calidad de la gammacámara.
 - 3) Un ordenador que asume dos funciones principales: ajustar parámetros específicos del estudio de SPECT y almacenar la información recogida para su posterior procesamiento. Estas tareas son controladas por el ordenador a través de la opción "SPECT" del programa CLINIC-7.2 Este es un programa de carácter interactivo mediante sistema de menús, elaborado en lenguaje MEDICL-7.2 y que es suministrado por el fabricante.

El control de calidad rutinario del equipo incluye chequeos regulares de la uniformidad de campo (diariamente), resolución espacial y energética, centro de rotación y alineación. En caso de encontrarse alguna anomalía se suspenden las exploraciones hasta que se efectúan las correcciones oportunas. Las variaciones tolerables de la uniformidad de campo y el centro de rotación son periódicamente registradas en ficheros del ordenador, de forma que al reconstruir un estudio puedan aplicarse los ajustes más recientemente obtenidos.

Aquisición de imágenes: El enfermo fue situado en decúbito e inmovilizado en la camilla con mando en la sala de la SPECT. Se acopló al cabezal uncolimador de orificios paralelos para bajas energías y alta resolución. Antes de comenzar el estudio se efectuaron movimientos manuales del detector para asegurar, por un lado, que el órgano de interés se encontrara en el centro de rotación y, por otro, la mayor proximidad posible, sin contacto

físico, entre la cabeza y el detector. Se adquirieron 64 proyecciones, de 20 segundos cada una, a lo largo de una orbita de 360° . La primera proyección o de 0° es aquella en la que el cabezal está situado frente a la cara del paciente. Para la detección de la energía del ^{99m}Tc se seleccionó, según uso habitual, el pico de 140 keV con una ventana del 20%.

Las imágenes fueron almacenadas en la memoria del ordenador en matriz de 64×64 *pixels*, siendo la dimensión del *pixel* de 6 mm de lado.

Reconstrucción: Se realizó siguiendo los pasos indicados en la opción de reconstrucción del menú "SPECT", del siguiente modo:

- 1) Seleccionamos el fichero que contenía las 64 proyecciones.
- 2) Aplicamos las matrices oportunas para corrección de la uniformación de campo y centro de rotación.
- 3) Sobre la proyección de 0° , señalamos con márgenes generosos los límites superior e inferior del órgano de interés, en nuestro caso, el encéfalo.
- 4) Escogimos el filtro Shepp-Logan-Hanning, con factor de corte (*cut-off*) igual a 1 (m), que es añadido al obligado filtro en rampa. La selección de este filtro es habitual en los estudios por SPECT cerebral con HMPAO. Además, desde el punto de vista diagnóstico, la impresión unánime en el servicio de medicina nuclear es que

proporciona las imágenes de mayor calidad en este tipo de estudios.

- 5) A continuación procedimos ya a reconstruir las imágenes, resultando un archivo que fue almacenado en el disco duro del ordenador y que contenía cortes tomográficas perpendiculares al eje de rotación del cabezal.
- 6) En la opción "OM-SLICES" del menú "SPECT", recuperamos el primer fichero de cortes tomográficos, para realizar sucesivamente tres tipos de transformaciones: a) reorientación de los cortes transaxiales para hacerlos aproximadamente paralelos a la línea órbito-meatal; b) construcción de los correspondientes cortes coronales y sagitales perpendiculares an anterior, y c) adición de los pares de cortes sucesivos, quedando así cortes de $6+6 = 12\text{mm}$ de espesor. Estas transformaciones fueron de nuevo almacenadas en la memoria y constituyeron el material sobre el que trabajamos posteriormente en la selección y diseño de las ADIs.

El resultado de dividir para cada ADI la actividad total entre el número de *pixels* fue tomado como valor del ADI para efectuar los cálculos. El conjunto de áreas y sus valores fue almacenado en un único archivo, que se recuperó e imprimió después con el programa "BATCH PRINTING" del menú EURMEN de CLINIC.

Delimitación de la áreas de interés en este trabajo:

Para la selección de los cortes y la delimitación de las áreas de interés utilizamos atlas de neuroanatomía, TAC , RM y SPECT. Del fichero de tipo "OM-SLICES" extrajimos siete

cortes:

- 1) El coronal en el que se visualizaba la mayor cantidad de cerebelo.
- 2) EL corte coronal en el que se visualizaba la corteza prefrontal, junto con los ganglios de la base.
- 3) EL corte coronal donde se veía corteza frontal, cíngulos y corteza parietal.
- 4) Un corte transversal donde se visualiza la corteza temporal y la región del hipocampo.
- 5) Un corte transversal donde se visualiza la corteza orbito-frontal.
- 6) Dos cortes simétricos sagitales para delimitar región talámica.
- 7) Los dos cortes siguientes sagitales simétricos los utilizamos para delimitar los gánglios de la base.

En 1) delimitamos sobre el cerebelo un área rectangular central de 3 *pixels* de altura (filas) y 17 de anchura (número de columnas).

En 2) delimitamos, a cada lado un ADI de aproximadamente 40 *pixels* de ancho y 6 adaptándonos al contorno de los gánglios de la base, en este mismo corte también delimitamos la corteza prefrontal, en la región más medial y superior, se trata de un ADI rectangular de

un tamaño total aproximado de 70 *pixels*. Cuando fue necesario, manipulamos los controles de brillo e intensidad para facilitar la localización de la región. En este trabajo, estas ADIs se denominan, según el lado del que fueron extraídas, GBD (ganglios de la base derechos y GBI (ganglios de la base izquierdo) y PFr (prefrontal).

En 3) delimitamos también a cada lado un ADI de contorno irregular para adaptarnos a la corteza frontal, FrD (frotal derecho) y FrI (frontal izquierdo), con un número variable de *pixels*, según el tamaño, llegando siempre hasta la zona que correspondía a la cisura de Silvio. Se delimitaron don ADIs de 7 *pixels* de largo por 3 *pixels* de ancho que correspondían al cíngulo izquierdo (CiI) y al derecho (CiD). Para seleccionar el lugar donde situar el ADI correspondiente a la región parietal delimitamos el contorno utilizando la ayuda de un atlas de neuroanatomía y RM.

En 4) delimitamos de forma bilateral dos ADIs de un tamaño variable adaptandonos a la corteza temporal, incluyendo las tres zona en que se divide el lóbulo temporal, superior, medio e inferior. Estas áreas las denominamos TeD (lóbulo temporal derecho) y TeI (lóbulo temporal izquierdo). En este mismo corte determinábamos los ADIs correspondientes a la región hipocámpica de un tamaño de 3 *pixels* de ancho por 7 de largo, HCD (hipocampo derecho) y HCI (hipocampo izquierdo).

En 5) determinamos la corteza frontal supraorbitaria tomando como límite los ventrículos laterales. Se trata de dos ADIs de contorno irregular de 3 por 7 *pixels*. SOD y SOI (corteza orbito-frontal derecha e izquierda).

En 6) delimitamos el área correspondiente a la región talámica bilateral, se trata de un área de contorno circular de 3 *pixels* de radio; tálamo derecho (TaD) y tálamo izquierdo (TaI).

En 7) determinamos dos áreas que abarcaban el contorno completo de los gánglios de la base, incluyendo los tálamos. El tamaño aproximado es de 180 *pixels*. Los denominamos GBSD y GBSI (gánglios de la base derechos e izquierdos en la proyección sagital).

El resultado de dividir para cada ADI la actividad total entre el número de *pixels* fue tomado como valor del ADI para efectuar los cálculos. El conjunto de áreas y sus valores fue almacenado en un único archivo, que se recuperó e imprimió después con el programa "BATCH PRINTING" del menú EURMEN de CLINIC.

Test de clomipramina (CMI).

Constituye la parte biológica del estudio y permite valorar indirectamente la función serotoninérgica.

El test de la CMI se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de San Carlos.

Esta prueba se realiza 24-48 horas después del SPECT para evitar que el radiofármaco utilizado pudiera interferir en las determinaciones hormonales.

La prueba se realiza estando el paciente sin medicación (únicamente podían tomar diacepan 10mg/d) y en ayunas. Durante la misma el paciente se encuentra relajado, en reposo y en decúbito supino, no permitiéndosele fumar.

Las extracciones se realizaron de la siguiente manera:

A las 8 de la mañana, se toma una vía periférica que se mantenga con suero salino. Para evitar que el estrés del pinchazo pudiera influir en las determinaciones hormonales, la primera extracción basal no se realiza hasta las 8.30 de la mañana (tiempo: -30m), ya que se sabe que media hora es suficiente normalizar las concentraciones de prolactina (Prl), cortisol (Cor) y hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La segunda extracción basal se realiza a las 9h (minuto: 0). Inmediatamente se estimula al

paciente con una solución de 12.5 mg de clomipramina en 100cc de suero salino, a pasar en 15 min.

A las 9.30 se realiza la primera extracción tras la estimulación con CMI (minuto 15). A las 9.45, 10.15 y 10.45 (minutos 30, 60 y 90) se realizan las siguientes extracciones.

Para las determinaciones hormonales del estudio se recogieron 10ml de sangre, que fueron repartidos en dos tubos, 8ml en tubo de polipropileno, para la determinación en suero de las concentraciones de Prl y de Cor y 2ml de sangre en un tubo que contiene EDTA, al que se le añadía apoproteína, ya que se la determinación de ACTH debe realizarse en plasma y no en suero.

Durante la prueba se recogen los posibles efectos secundarios que el paciente pudiera presentar, que en su mayoría son anticolinérgicos (náuseas, vómitos, visión borrosa, midriasis, hipotensión, etc.). Sólo se le permite beber agua, si lo desea, durante el test de CMI.

Incluimos, además el área bajo la curva de prolactina, de ACTH y de cortisol y otra variable transformada para las tres sustancias, definida como el incremento máximo respecto de la basal.

Análisis cuantitativo de la concentración de prolactina.

El método utilizado es de tipo inmunoradiométrico no competitivo (IRMA). Utiliza dos

anticuerpos monoclonales que reconocen dos epítomos diferentes de la prolactina humana. El primer anticuerpo se fija en el tubo mientras el segundo se usa como trazador. El ensayo consiste en una incubación durante la cual la prolactina humana contenida en la muestra interviene en la unión del trazador con la fase sólida. La señal radioactiva que resulta será proporcional a la concentración de prolactina humana presente en la muestra. Después de la incubación se elimina el material no ligado con un lavado.

Reactivos que contiene el Kit:

- 1) Trazador: el vial contiene 11 ml de inmunoglobulinas monoclonales murinas anti-Prl humana marcadas con I125.
- 2) Stándares de prolactina: Se reconstituye el contenido del vial de cero estándar con 3ml de agua destilada. El de los estándares 1-6 con 0,5 ml de agua destilada. Las soluciones que resultan contendrán respectivamente concentraciones de 50 - 200 - 500 - 10000 micro UI/ml de prolactina. La relación entre la unidad internacional y la unidad de masa es de $1\text{ng} = 30\text{ micro UI/ml}$.
- 3) Tubos recubiertos: La cara interna de cada tubo está recubierta con inmunoglobulina monoclonales murinas dirigidas contra un epitopo de la prolactina humana distinto de aquel contra el que van dirigida la inmunoglobulina utilizada como trazador.
- 4) Suero control: Se reconstituye el contenido del vial (prolactina humana con 0,5 ml de agua destilada).

5) Búfer de lavado.

Procedimiento operativo: Los reactivos deben acondicionarse a temperatura ambiente antes del ensayo. Se procede a realizar determinaciones por duplicado. Los reactivos se distribuyen en el fondo de los tubos recubiertos de acuerdo con el esquema de la tabla. Se preparan dos tubos no recubiertos con anticuerpos con 100 microlitros de trazador para el cálculo de la radioactividad total.

Se agita en el Vortex el contenido de los tubos y se incuba de 18 a 22 horas a temperatura ambiente. Se aspira cuidadosamente la mezcla y se lava 2 veces con 2ml de buffer. Se mide la radioactividad de los tubos.

Cálculo de resultados: Se calcula la media de los cómputos para cada grupo de tubos después de haber sustraído el valor del fondo. Se expresa la media de los cómputos de los estándares y de las muestras en relación al cero estándar.

	cómputo med. estándar	
B/t% =	_____	x 100
	cómputo med. act. total	

Se lleva a un gráfico expresado en logaritmos los valores de la relación de la radioactividad proporcional y cada concentración conocida de prolactina en los estándares expresada en micro UI/ml. Se obtiene así una curva patrón, de cuya interpolación puede calcularse el valor

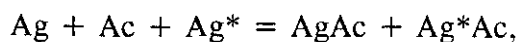
de la muestra problema.

REACTIVOS	Tubos standart	Tubos muestra
Standart	50 microlit.	
Muestras		50 microlit.
Marcador	100 microlit.	100 microlit.

Procedimiento para el análisis de cortisol y de ACTH en muestras de suero.

La concentración de cortisol se determinó mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) convencional y la de ACTH por la técnica de ensayo inmunorradiométrico (IRMA). Ambas se pueden agrupar bajo el término común de análisis con radioligandos: en algún punto del procedimiento analítico, una molécula marcada con un isótopo radioactivo -radioligando o radiotrazador - se une a un ligante específico. En el RIA, el radioligando es un antígeno; en el IRMA, el radioligando es un anticuerpo. La cuantificación del radioligando resultante después de realizar la clínica informará indirectamente de la cantidad de su sustancia problema buscada.

Los reactivos básicos del RIA son: 1) el antígeno problema "frio" Ag) o sustancia que se quiere determinar, 2) el antígeno marcado (Ag*), de naturaleza igual a la del antígeno problema excepto por la presencia del isótopo radioactivo, y 3) un anticuerpo (ac) específico para el antígeno que se desea medir. La reacción fundamental del RIA es:



según la cual Ag y Ag* compiten por el mismo Ac para formar los complejos AgAc y Ag*Ac. Manteniendo constantes en este sistema en equilibrio las cantidades de Ag* y Ac, la proporción de ambos complejos dependerá únicamente de la concentración de Ag presente en la muestra. Quitando del sistema el Ag* no ligado mediante el procedimiento de separación oportuno, la actividad remanente (*binding*, B) será debida sólo al complejo Ag*Ac. Cuanto más Ag esté presente en la reacción inicial, menor será la cantidad de Ag*Ac formado. Con cantidades conocidas de Ag - muestras estándar -, se puede preparar una curva patrón de actividad a distintas concentraciones, en la que se puede interpolar la actividad de nuestra muestra problema para hallar su concentración. Usualmente se recurre a alguna transformación matemática asistida por ordenador para facilitar la labor de interpolación.

Además de los tubos con las muestras problema y estándar, hay que añadir tubos para determinar otros tres parámetros del RIA.

- 1) El "cero" o asociación máxima (*maximal binding*, B₀) se prepara con todos los reactivos excepto el antígeno problema. Al no competir este en la reacción general, la unión Ag*Ac será la mayor posible o 100%. La actividad en el resto de los tubos se suele referir a este máximo en la forma $1000 \times B / b_0$. Este valor mejor que el de B aislado, se emplea habitualmente para elegir los puntos del eje y en la construcción de la curva patrón.
- 2) El tubo de actividad total, que no es procesado ulteriormente y contiene la misma actividad añadida a cada uno de los otros tubos. Se utiliza como control para conocer la actividad manejada en el ensayo.

-
- 3) El tubo de asociación no específica (*non specific binding*, NSB) contiene únicamente el antígeno marcado. Por lo demás, se procesa exactamente igual que el resto de los tubos. La actividad final presente es el resultado de la actividad de fondo y la retención no específica debida a mecanismos ajenos a la reacción general entre antígeno y anticuerpo (por ejemplo, adhesión a la pared). La actividad obtenida en este tubo se sustrae de la actividad de las muestras del ensayo.

Finalmente, es obligado considerar en la ejecución del RIA, algunos parámetros de control de calidad. Los más importantes son los siguientes:

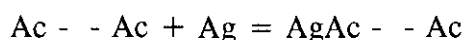
- 1) La sensibilidad a cantidad mínima detectable.
- 2) La especificidad o capacidad para detectar únicamente la sustancia buscada.
- 3) La precisión o capacidad del método para generar resultados reproducibles. Se evalúa determinando una muestra repetidas veces en un mismo ensayo (precisión intraensayo) o en distintos ensayos (precisión interensayo). Numéricamente se suele expresar mediante el coeficiente de variación (CV), según la ecuación:

$$CV (\%) = 100 \times o / X$$

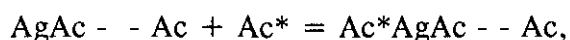
donde X es la medida de las diferentes determinaciones de una muestra y O la desviación típica.

- 4) La exactitud o certeza o grado en que los resultados logrados se acercan al valor real. Hay varios métodos para conocerlo. En la prueba de recuperación, se enriquece la muestra con cantidades conocidas del antígeno y se comparan las concentraciones obtenidas con las esperadas. En situación ideal, la recuperación debe ser del 100%. Desviaciones mayores del 110% o menores del 90% indican defectos importantes en la técnica. En la prueba de paralelismo, se preparan diluciones crecientes a partir de una muestra rica en antígeno. La curva producida ha de mostrar un comportamiento similar a la de la curva patrón y se dirá entonces que existe paralelismo.

El IRMA difiere del RIA en que, en lugar de un antígeno marcado, utiliza un anticuerpo marcado. Es una técnica no competitiva que se desarrolla en dos fases, que pueden ser simultáneas. Primero se incuba el Ag problema con un Ac en fase sólida (esfera o tubo " " a los que el Ac está unido por enlace covalente) y tiene lugar la siguiente reacción:



A continuación se elimina el Ag libre y se añade un anticuerpo marcado (Ac*) dirigido contra un segundo determinante sobre la molécula del Ag:



formándose un "Sandwich" que encierra en su seno al Ag problema. Finalmente se elimina el Ac* libre para poder conocer la actividad unida exclusivamente al Ag. En el IRMA los reactivos añadidos se encuentran en exceso respecto al antígeno problema, por lo que, en

teoría, se mide todo el antígeno presente en la muestra. A diferencia del RIA, la actividad que se mide aumenta a medida que es mayor la concentración de la sustancia analizada.

Los parámetros usados para el control de calidad del IRMA son, esencialmente, los mismos que para el RIA.

El análisis del cortisol se realizó utilizando el "kit" CORT-CT suministrado por CIS, que contiene los siguientes reactivos:

- 1) Dos viales de 52 ml con solución de cortisol marcado con 52 kBq de ^{125}I en la fecha de calibración.
- 2) Seis viales para construcción de la curva estándar, cada uno de los cuales contiene 0, 10, 30, 100, 300 y 1000 ng/ml de cortisol en una solución de 1ml para el de concentración 0 y 0.5 ml para los restantes.
- 3) 100 tubos de polipropileno revestidos de anticuerpo obtenido de conejo.

Los ensayos se llevan a cabo con suero por duplicado, y se descartan las muestras hemolizadas. Expresando los volúmenes en μl , la distribución de reactivos en los tubos se efectúa como sigue:

	muestras estandar	muestras problema	solución ^{125}I -Cor
tubos estandar	25	-	1000
tubos muestra	-	25	1000

La distribución se hace a temperatura ambiente (18-25°C). A continuación se mezcla el contenido en vórtex y se incuba durante 45 minutos a 37°C. Al final, se aspira o decanta la fase líquida móvil y se procede a medir la actividad de cada tubo en un contador gamma durante dos minutos.

Para realizar los cálculos, se toma la media aritmética de los contajes correspondientes a los dos duplicados. Se descartan los valores cuyos duplicados difieran en más de un 8%. Se sustrae de cada tubo el fondo (actividad presente en tubos que contenían exclusivamente hormona marcada), Las cuentas en cada tubo (B) se expresan como porcentaje del cero (B0), en la forma $B/B0(\%) = 100 \times \text{muestra/estándar } "0"$. Seguidamente se construye la curva estándar, situando en ordenadas el B/b0 y en abscisas el logaritmo de la concentración, quedando una curva sigmoide. Las concentraciones problema se hallan por interpolación. Es posible efectuar el cálculo de modo manual, aunque lo habitual es que sea realizado automáticamente por un ordenador -conectado al contador gamma-, que previamente transforma la curva sigmoide en una lineal recurriendo a algún tipo de ajuste matemático.

La sensibilidad del ensayo empleado es de 2.5 ng/ml. La especificidad, expresada como porcentaje de reacción cruzada con otras moléculas y considerando al cortisol como 100%, es como sigue: cortisona, 27%; prednisona, 28%, prednisolona, 28%; 11-desoxicortisol, 8%;

corticosterona, 4%. El coeficiente de variación intraensayo común del "kit" es del 5% y el interensayo del 7%.

El análisis de ACTH se efectuó con un "kit" comercial para el IRMA de ACTH suministrado por Nichols Institute Diagnostics. Este "kit" contiene los siguientes reactivos:

- 1) 65 esferas de poliestireno recubiertas con avidina.
- 2) Dos viales con solución de anticuerpos monoclonal y policlonal anti-ACTH. Cada vial contiene una solución de 3.3 ml de anticuerpo monoclonal anti-ACTH1-17 marcado con ^{125}I ($> 240 \text{ kBq/vial}$ en el día de la calibración) y anti-ACTH policlonal ligado a biotina.
- 3) 7 viales para realización de la curva estándar. Contienen liofilizados de suero equino y cantidades variables de ACTH1-39 de modo que, tras la reconstitución, las concentraciones de ACTH sean 0, 5, 14, 50, 140, 465 y 1400 pg/ml.
- 4) Un vial con 50ml de solución de lavado.
- 5) Dos viales con cantidades conocidas de ACTH para control.

El anticuerpo policlonal empleado es específico para la región C-terminal de la ACTH; el monoclonal lo es para la N-terminal. La biotina ligada al anticuerpo policlonal forma un

complejo de alta afinidad con la avidina de la esfera, lo que permite mantener el complejo Ac*-Ag-Ac ligado a una fase sólida.

Previamente a la realización del ensayo se reconstituyen las muestras con 4ml (estándar "0") o 2 ml (resto de estándares) de agua destilada, facilitando la mezcla con agitación manual durante 5 minutos.

Todas las muestras se analizan por duplicado. El procedimiento de ensayo se lleva a cabo en las siguiente etapas:

- 1) Se echan 200ul de cada muestra -estándares y pacientes- en tubos de polipropileno.
- 2) Se añaden 100ul de la solución de anticuerpos a todos los tubos.
- 3) Se agita la mezcla en vórtex.
- 4) Se agrega una esfera recubierta de avidina en cada tubo.
- 5) Se incuba a temperatura ambiente durante 20 horas.
- 6) Se añaden 2ml de la solución de lavado en cada tubo y se aspira o decanta para eliminar completamente la fase líquida reteniendo las esferas dentro del tubo. Este paso se repite una vez.

-
- 7) Se mide la actividad de los tubos en un contador gamma durante dos minutos.

La curva patrón se confecciona tomando la media aritmética de las actividades en cada par de tubos estándar, y restando la actividad del tubo en el estándar "0", correspondiente a actividad inespecífica+fondo. La interpolación en esta curva de las actividades de las muestras problema permite deducir las respectivas concentraciones. De nuevo aquí puede reconstruirse la curva manualmente -en papel logY-logX- o recurriendo a los programas de ordenador oportunos.

La precisión común del ensayo, en términos de coeficiente de variación, es del 3% (intraensayo) y del 7-8% (interensayo). La exactitud, evaluada por comparación con un RIA convencional de ACTH, dio un coeficiente de correlación de 0.97 para 130 muestras. La sensibilidad es de 1 pg/ml. La recuperación habitual para concentraciones en el rango de las fisiológicas es del 90-110%. Por tratarse de un anticuerpo monoclonal, la reactividad cruzada con otras moléculas es casi nula; tampoco es significativa con los fragmentos ACTH1-24, ACTH11-24, ACTH18-39 y ACTH1-10, de acuerdo con la información suministrada por el fabricante.

RESULTADOS

RESULTADOS

La muestra quedó, finalmente constituida por un grupo de 24 pacientes y un grupo control de 8 individuos.

El grupo de los pacientes se subdividió en tres grupos según la comorbilidad asociada que presentarán. Once (46%) pacientes padecían un T.O.C. puro, 6 (25%) presentaban sintomatología depresiva asociada, 5 (21%) presentaban tics y 2 pacientes (8%) tenían tics y sintomatología depresiva (figura 1).

	controles	TOC total	TOC puros	TOC + depres.	TOC + tics	TOC + ambos
N	8	24	11	8	7	2
%	100	100	46	33.3	29.1	8

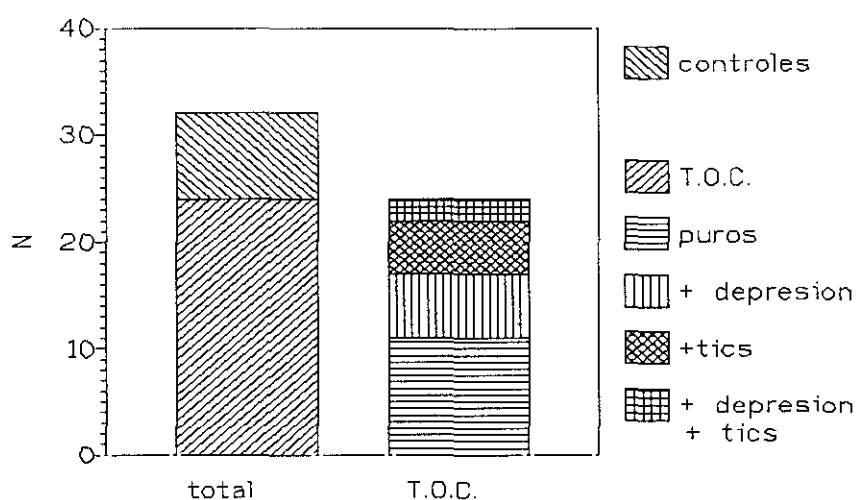


Figura 1: Muestra

Variables sociodemográficas.**Edad media.**

	controles	TOC total	TOC puros	TOC +depres	TOC +tics	TOC +ambos
m	25.87	28.4	29.45	29.75	25.71	28.5
ds	2.7	8.16	8.56	9.0	6.0	5.5
rango	22-30	16-49	18-43	20-49	16-34	23-34

En el grupo control la edad media era de 25.87 años, con una desviación típica de 2.7 (rango = 22-30). La edad media de los pacientes fue de 28.4 años, con una desviación típica de 8.16 años (rango = 16-49). Los T.O.C. puros tenían una edad media de 29.45, con una desviación típica de 8.56 (rango = 18-43). Los T.O.C. con depresión asociada tenían una edad media de 29.75, con una desviación típica de 9.0 (rango = 20-49). Los T.O.C. con tics asociados tenían una edad media de 25.71, con una desviación típica de 6.02 (rango = 16-34). Los T.O.C. con depresión y tics tenían una edad media de 28.5, con una desviación típica de 5.5 (rango = 23-34) (figuras 2 y 2a). Las diferencias no son estadísticamente significativas.

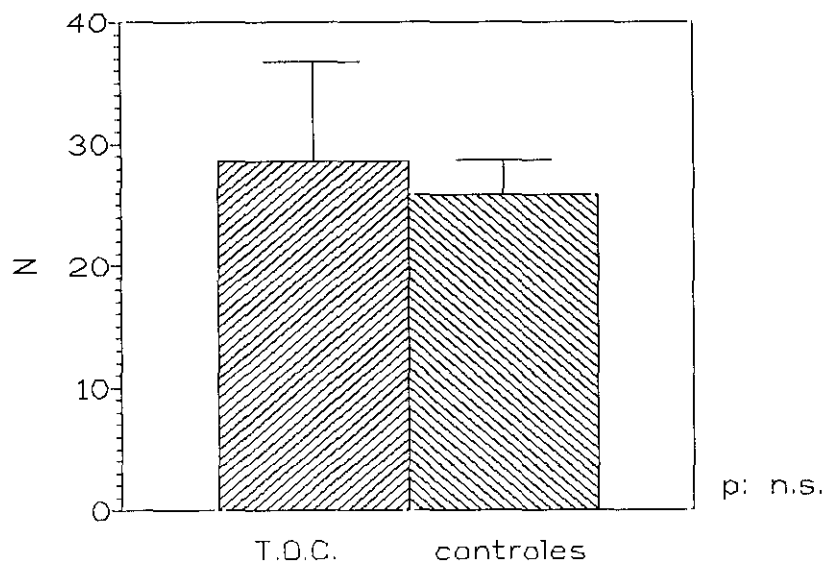


Figura 2: Edad (casos vs. controles)

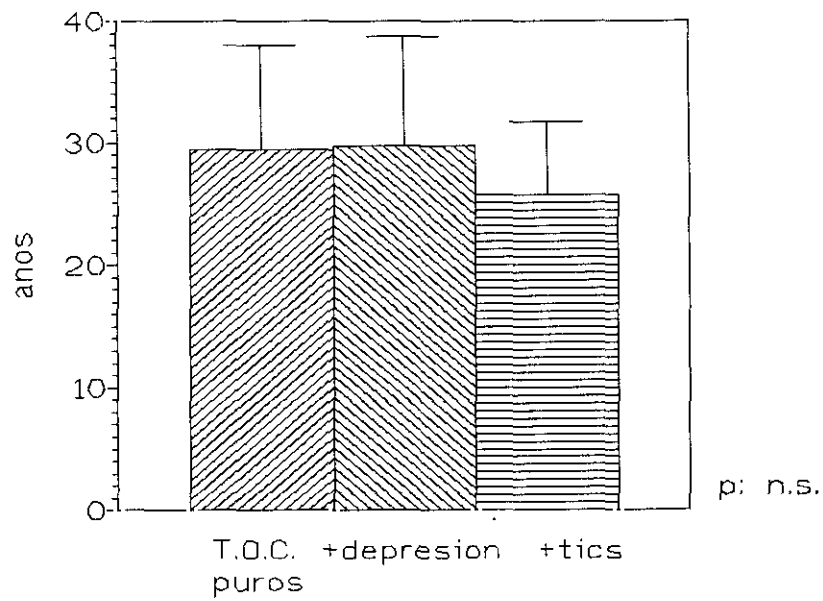


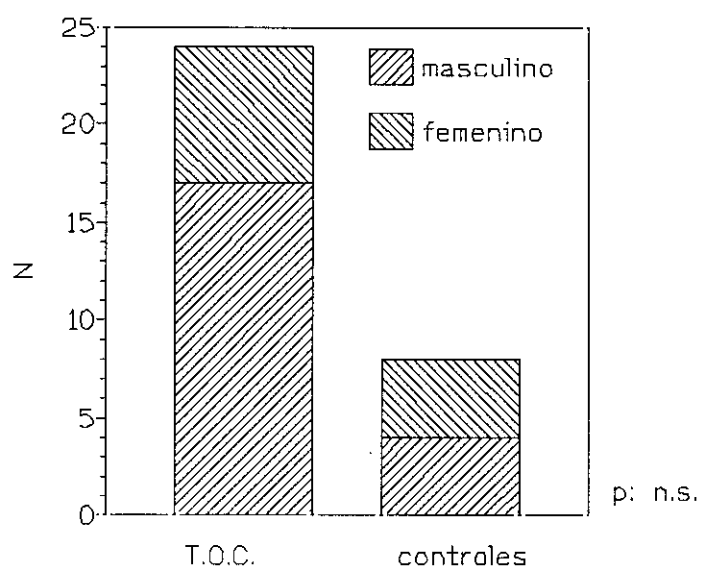
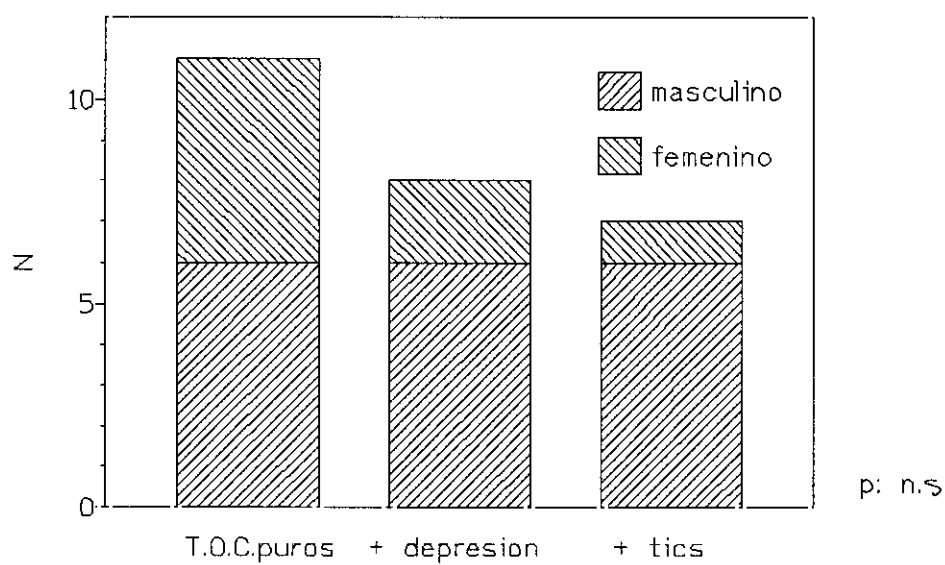
Figura 2a: Edad (casos)

Sexo.

	controles	TOC total	TOC puros	TOC +depres	TOC +tics	TOC +ambos
varones	4	17	6	6	6	1
mujeres	4	7	5	2	1	1

Respecto al sexo, de los pacientes el 71% (17) eran varones y el 29% (7) mujeres. En el grupo control el 50% (4) eran varones y el otro 50% mujeres. Entre ambos grupos no existían diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=0.41$, $p=0.52$, y la prueba exacta de Fisher $p=0.25$) (figura 3).

Dentro de los que padecían un T.O.C. sin otra sintomatología asociada el 54% (6) eran varones y un 46% (5) eran mujeres. El 75% (6) de los que presentaban síntomas depresivos eran varones y de los que tenían tics el 85.7% (6) eran varones. Entre estos grupos no existían diferencias significativas en el análisis estadístico ($\chi^2=2.13$, $p=0.34$) (figura 3a).

**Figura 3: Sexo (casos vs. controles)****Figura 3a: Sexo (casos)**

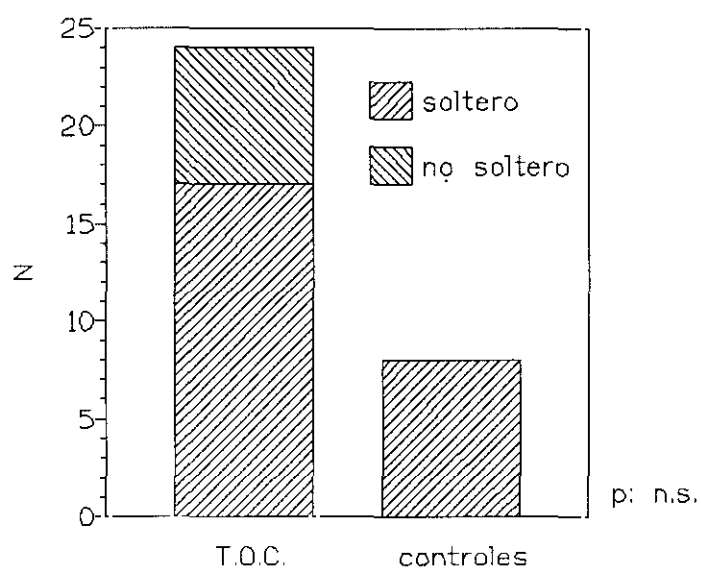
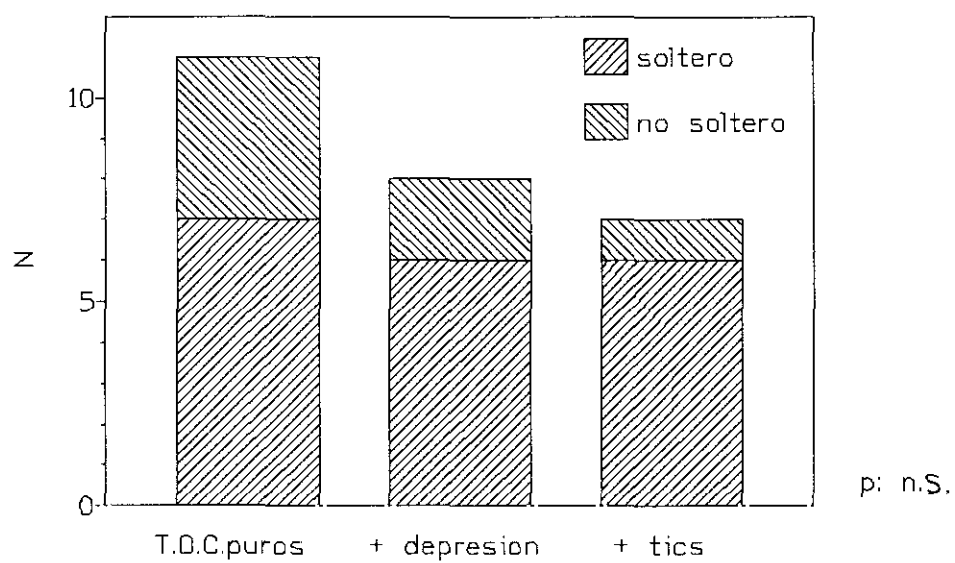
Casi todos los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria, sólomente 2 pacientes (7.1 %) tuvieron que ser ingresados.

Estado civil.

	controles	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
solteros	8	17	7	6	6
no solteros	0	7	4	2	1

De los pacientes 17 (89%) eran solteros y el 2 (11)% no lo eran. El 100 % de los sujetos control estaban solteros, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=0.02$, $p=0.88$ y prueba exacta de Fisher $p=1.0$; figura 4).

El 66% (7) de los que padecían un T.O.C. puro estaban solteros. De los que presentaban síntomas depresivos el 75% (6) eran solteros y el 85.7% (6) de los que tenían tics estaban solteros. No existían diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p=0.58$, $\chi^2=1.082$; figura 4a).

**Figura 4: Estado civil (casos vs. controles)****Figura 4a: Estado civil (casos)**

Nivel educativo.

	controles	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
universit.	8	11	6	2	4
medio	0	12	4	6	3
primario	0	1	2	0	0

En cuanto al nivel educativo alcanzado, 11 (46%) de los pacientes tenían estudios universitarios, 12 (50%) pacientes tenían estudios medios (BUP, Bachillerato o Formación Profesional), 1 (4%) de los pacientes tenían estudios primarios. Como el 100% de los individuos del grupo control tenían estudios universitarios, las diferencias entre estos grupos eran estadísticamente significativas ($\chi^2=7.298$, $p=0.03$; figura 5).

En el análisis estadístico del grupo de pacientes, no existían diferencias significativas ($\chi^2=3.97$, $p=0.41$). Seis (54.54%) de los pacientes que padecían un T.O.C. sin otra sintomatología acompañante tenían estudios universitarios, 4 (36.3%) tenían estudios medios, 1 (9.09%) tenían estudios primarios. De los que presentaban sintomatología depresiva asociada 2 (25%) eran universitarios y 6 (75%) tenían ewstudios medios. Cuatro (57.14%) de los que tenían tics eran universitarios mientras que 3 (42.85%) tenían estudios medios (figura 5a).

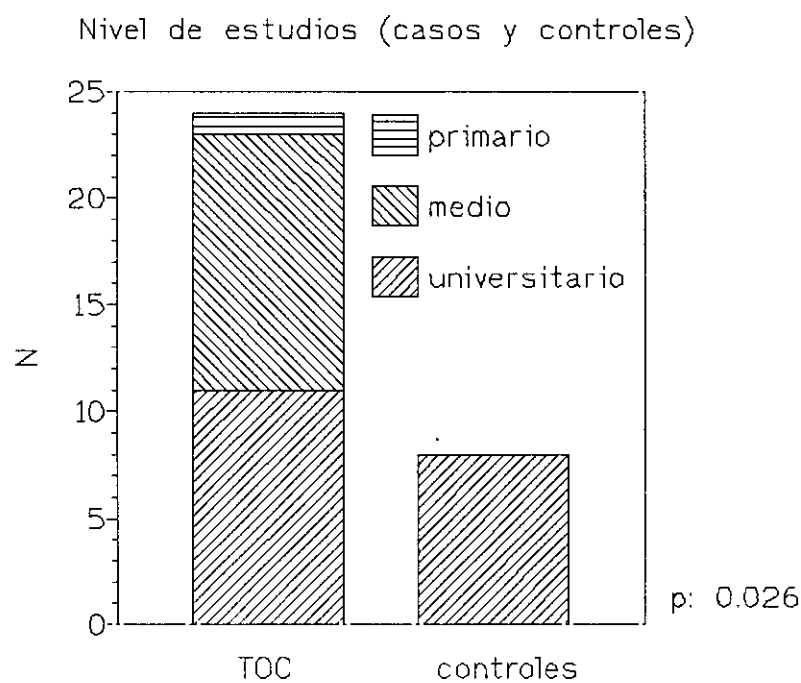


Figura 5: Nivel educativo (casos vs. controles)

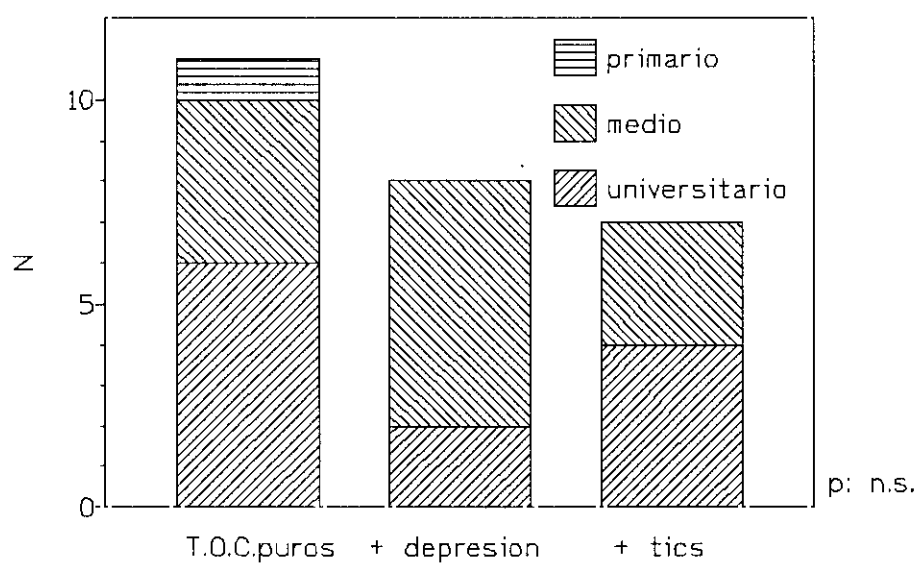


Figura 5a: Nivel educativo (casos)

Consumo de alcohol y de tabaco.

	controles	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
consumo moderado	5	12	5	4	3
no consumo	3	9	6	4	4

En cuanto a sus hábitos, el 43% de los pacientes no consumía alcohol (9) y un 57% consumía alcohol de forma moderada (12). En el grupo control, un 37% no consumía alcohol (3) y un 63% lo hacía de forma moderada (5). Entre estos grupos no había diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=0.026$, $p=0.87$; prueba exacta de Fisher $p=0.56$; figura 6).

De los pacientes que padecían un T.O.C. puro el 45.4% consumía alcohol (5) y un 54.54% no lo hacía (7). De los que estaban deprimidos la mitad consumía alcohol y la otra mitad no lo hacía (4 y 4). De los que presentaban tics un 42.85% consumía alcohol en cantidades moderadas (3) y un 57% no consumía (4). No existen diferencias en el análisis estadístico entre estos grupos ($\chi^2=0.068$, $p=0.96$; figura 6a).

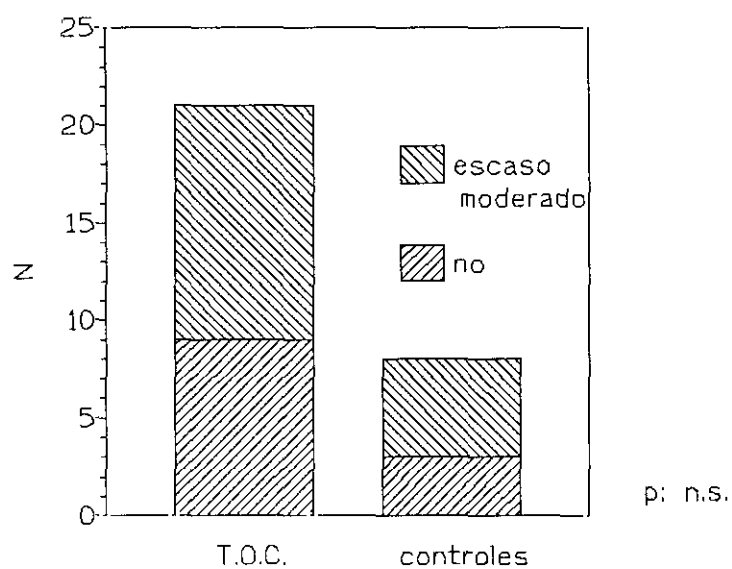


Figura 6: Consumo de alcohol (casos vs. controles)

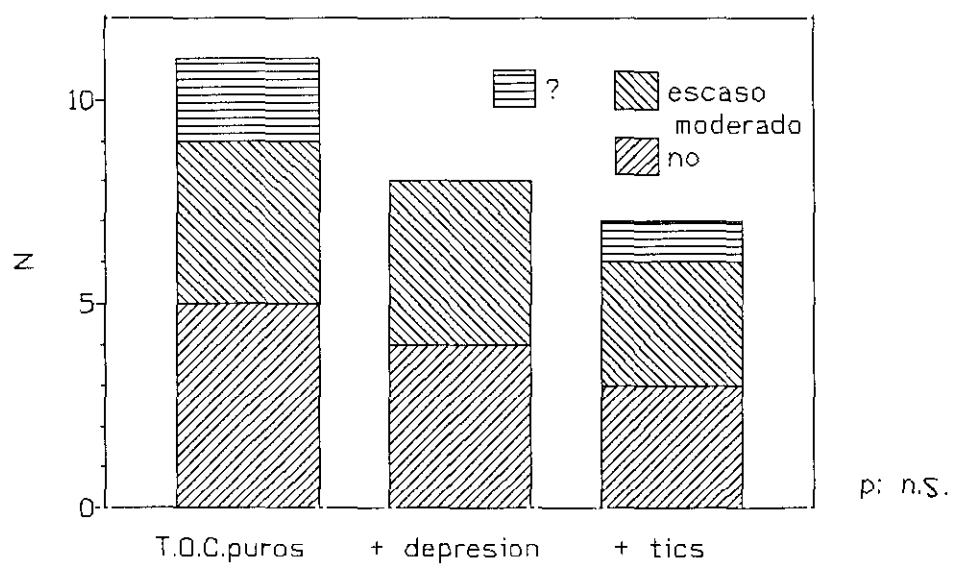


Figura 6a: Consumo de alcohol (casos)

	controles	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
fuman	2	9	4	3	3
no fuman	6	8	3	2	2

Un 53% de los pacientes eran fumadores (9) y dentro del grupo control fumaban un 25% (2).

Entre estos grupos las diferencias no eran estadísticamente significativas ($\chi^2=0.78$, $p=0.38$; prueba exacta de Fisher $p=0.19$; figura 7).

De los que padecían un T.O.C. puro el 36% (4) eran fumadores, un 27.27% (3) no lo eran y en un 36% (4) es desconocido. En los que existía sintomatología depresiva el 50% (4) no fumaban, un 37.5% (3) si lo hacían y en un 12.5% (1) era desconocido. De los que padecían tics un 28.7% (2) no fumaban, un 42.85% (3) si lo hacían y en un 28.4% (2) no se conocía si eran o no fumadores. Entre estos grupos las diferencias no eran estadísticamente significativas ($\chi^2=0.43$, $p=0.80$; figura 7a).

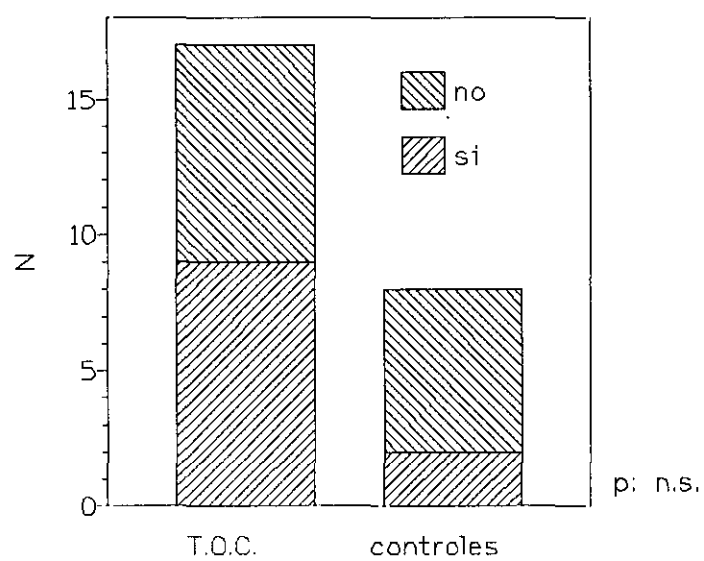


Figura 7: Consumo de tabaco (casos vs. controles)

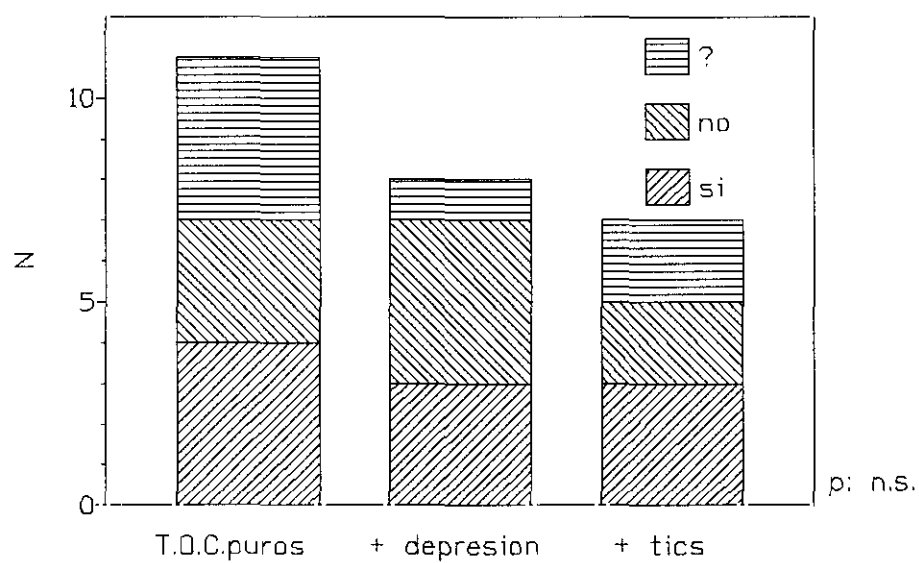
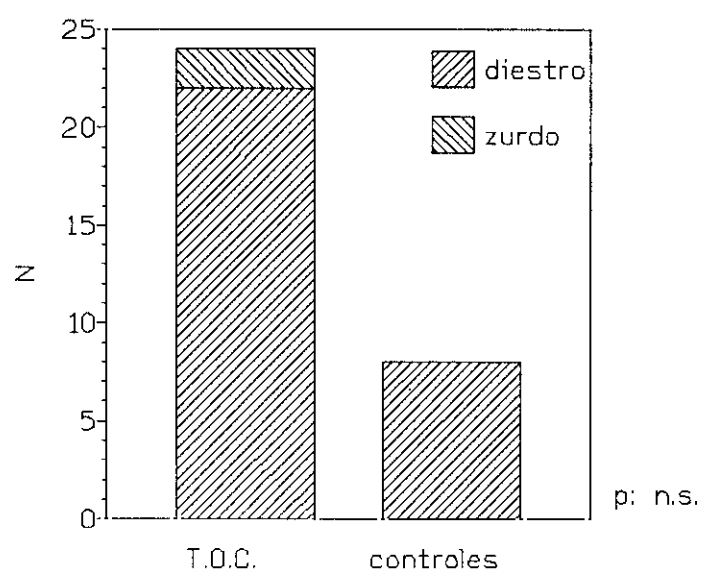
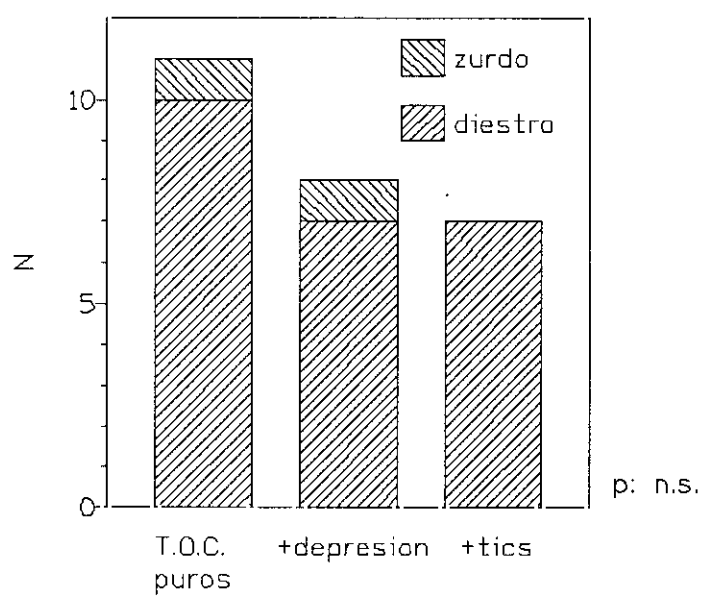


Figura 7a: Consumo de tabaco (casos)

Lateralidad.

	controles	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
diestros	8	22	11	7	7
zurdos	0	2	1	1	0

Todos los controles (8) y 22 (92%) de los casos eran diestros. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($\chi^2=0.00$, $p=1$; prueba exacta de Fisher=1; figura 8). Uno (9%) de los T.O.C. puros y uno de los depresivos (12.5%) eran zurdos. Las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas ($\chi^2=0.87$, $p=0.65$; figura 8a).

**Figura 8: Lateralidad (casos vs. controles)****Figura 8a: Lateralidad (casos)**

COMPARACION DE TODOS LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS CON LOS CONTROLES.

Test de la clomipramina.

	control	TOC total	TOC puros	TOC+depr.	TOC+tics
no	1	8	2	5	3
si	6	14	8	3	3

El estudio de la clomipramina se realizó en 22 pacientes de los que 8 (36.4%) no presentaron ningún efecto secundario durante la infusión, mientras que 14 (63.6%) presentaron síntomas anti-colinérgicos (midriasis, visión borrosa, sequedad de boca, hipotensión, náuseas o vómitos). En el grupo control el test de la CMI se realizó en 7 individuos de los que 6 (86%) presentaron algún efecto secundario y 1 (14%) no tuvo ninguno. El análisis estadístico entre estos dos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=1.209$, $p=0.271$; probabilidad exacta de Fisher=0,273; figura 9).

Dos (25%) de los pacientes que presentaban un T.O.C. sin otra sintomatología asociada presentaron efectos secundarios y el resto no tuvo. De los que presentaban sintomatología depresiva asociada, 5 (62.5%) presentaron algún efecto secundario y 3 (37.5%) no presentaron alteraciones durante la infusión. De los que presentaban tics 3 (50%) tuvieron efectos secundarios y 2 (50%) no los tuvieron.

La comparación entre el grupo control, el grupo de T.O.C. puro, el grupo de T.O.C.-

depresión y el grupo de T.O.C.-tics presentaba diferencias no significativas ($\chi^2=5.524$, $p=0.14$). El análisis estadístico que compara los que padecen un T.O.C. puro versus los que padecen un T.O.C. con tics y con depresión tampoco presentaba diferencias estadísticamente significativas (figura 9a).

Efectos secundarios durante la infusión de CMI

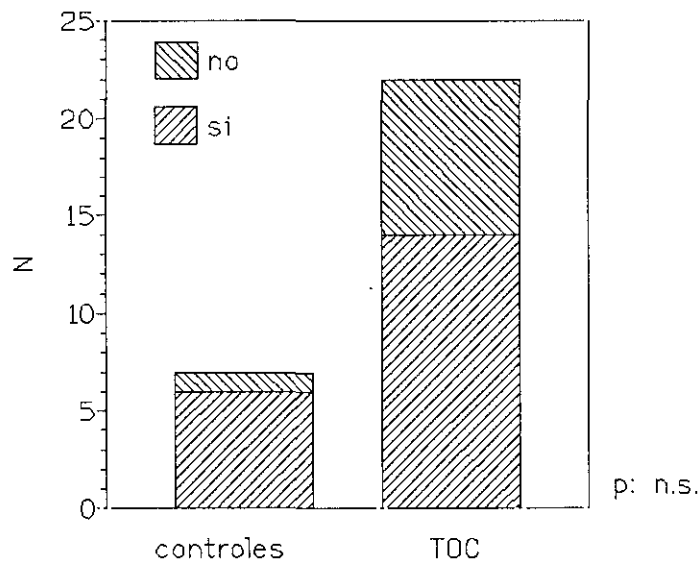


Figura 9: Efectos secundarios durante la infusión de CMI (casos vs. controles)

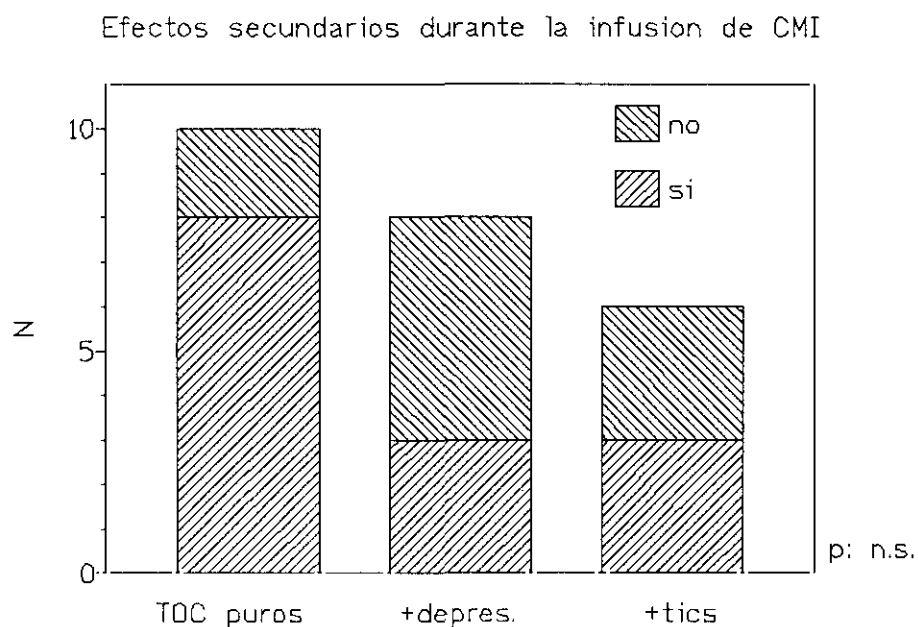


Figura 9a: Efectos secundarios durante la infusión con CMI (controles y casos)

Variación de la concentración de hormonas tras el estímulo con CMI.

	TOC	controles	p
Prl -30	270.4	319.8	0.42
Prl 0	231.3	262	0.43
Prl basal	251.1	290.9	0.42
Prl 15	312.6	459.2	0.37
Prl 30	276.1	353.7	0.36
Prl 60	261.5	300	0.57
Prl 90	258.8	245.5	0.82
Inc max Prl	74.4	87.7	0.83
Area Prl	32849.6	36054.2	0.67

	TOC	controles	p
Cor -30	183	219.3	0.15
Cor 0	170.1	195.8	0.42
Cor basal	176.5	207.6	0.24
Cor 15	184.1	205	0.57
Cor 30	187.3	252.2	0.09
Cor 60	189.7	253.6	0.17
Cor 90	168.3	259	0.019*
Inc max Cor	45.2	83.1	0.12
Area Cor	21919	29412.6	0.04*

	TOC	controles	p
ACTH -30	22.9	25.6	0.58
ACTH 0	18.8	18.4	0.92
ACTH basal	20.8	22	0.78
ACTH 15	38.9	24	0.07 ⁺
ACTH 30	39.7	61.2	0.40
ACTH 60	27.6	32.2	0.59
ACTH 90	22.8	27.6	0.49
Inc max ACTH	21.7	20.5	0.91
Area ACTH	3528.8	3286.5	0.79

En general cabe decir que los enfermos con T.O.C. tienen respuestas mas aplanadas que los controles al estímulo con clomipramina si bien las modificaciones en la concentración de prolactina, cortisol y ACTH son muy modestas y estadísticamente no significativas con la excepción del cortisol a los 90 minutos post CMI y el área bajo la curva de cortisol (figuras 10, 11, 12, 13 y 14).

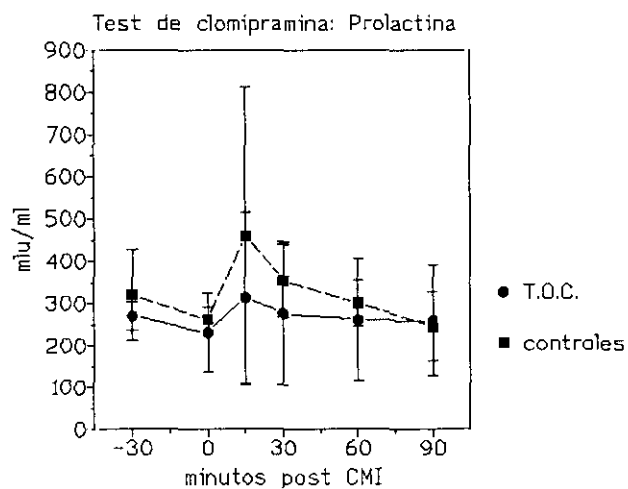


Figura 9: Concentración de prolactina tras clomipramina (casos vs. controles)

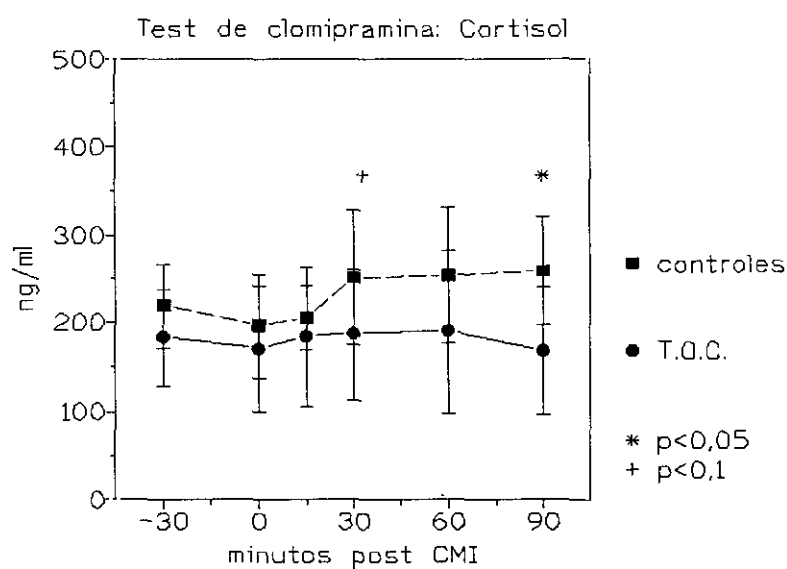


Figura 11: Concentración de cortisol tras clomipramina (casos vs. controles)

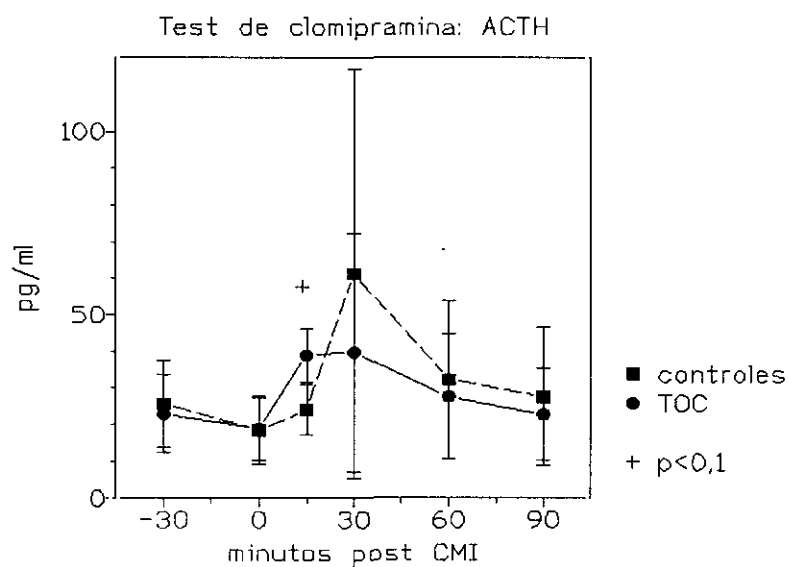


Figura 12: Concentración de ACTH tras clomipramina (casos vs. controles)

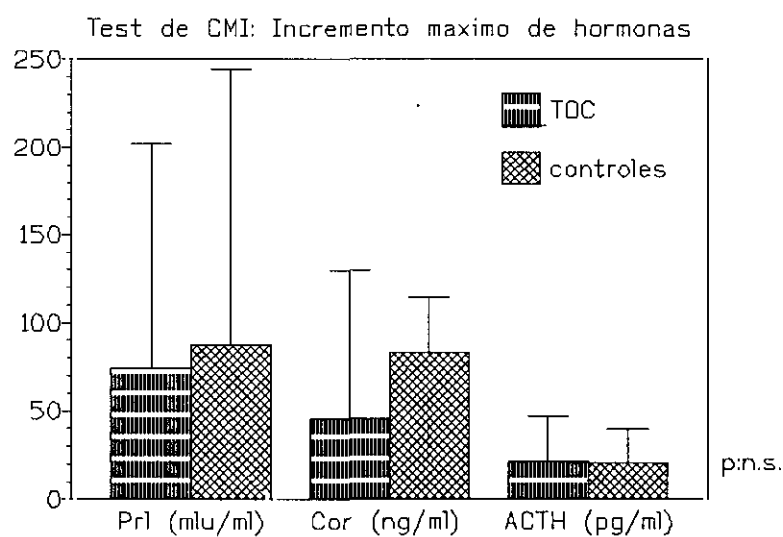


Figura 13: Incremento máximo de hormonas tras clomipramina (casos vs. controles)

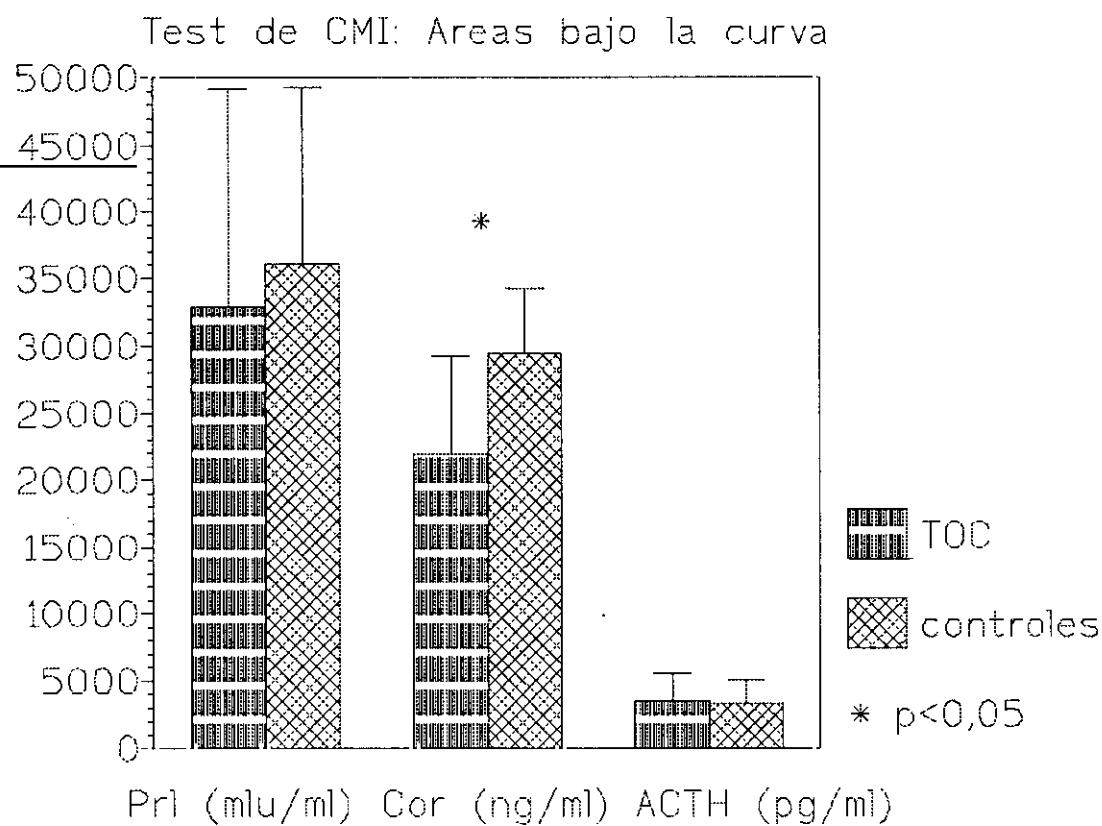


Figura 14: Areas bajo la curva de hormonas tras clomipramina (casos vs. controles).

SPECT (figuras 15 y 16).

Para la selección de las áreas de interés se utilizó como "patrón oro" el cerebelo, ya que en la literatura no existen datos que relacionen el trastorno obsesivo-compulsivo con una alteración en el cerebelo. El tamaño del ADI seleccionado en el cerebelo era el mismo en el

grupo control que en el grupo de individuos que padecían el T.O.C.. Los pacientes presentaban valores inferiores ($m=12672.57$, $ds=3896.5$) a los del grupo control ($m=14548.83$, $ds=4652.58$) si bien no eran estadísticamente significativas entre estos dos grupos ($p=0.33$).

	casos	controles	p
Cer	12672.6	14548.8	0.33
PFr	0.93	0.90	0.25
GBD	0.84	0.83	0.74
GBI	0.84	0.80	0.08 ⁺
FrD	0.88	0.87	0.77
FrI	0.86	0.87	0.99
PaD	0.88	0.87	0.73
PaI	0.86	0.85	0.72
CiD	0.83	0.81	0.30
CiI	0.84	0.83	0.87
TeD	0.90	0.90	0.81
TeI	0.88	0.85	0.37
HCD	0.77	0.77	0.21
HCI	0.78	0.71	0.04 [*]
SOD	0.86	0.89	0.41
SOI	0.87	0.89	0.59
TaD	0.74	0.78	0.83
TaI	0.79	0.79	0.72
GBSD	0.81	0.77	0.30
GBSI	0.79	0.75	0.33
HeA	0.98	0.98	0.59
HeB	0.99	0.98	0.32

En el ADI seleccionado para evaluar la región prefrontal (PFr) no había diferencias entre el grupo control y los casos ($p=0.25$). Los individuos que cumplían criterios para T.O.C. tenían valores superiores ($m=0.93$, $ds=0.06$) a los individuos del grupo control ($m=0.9$, $ds=0.05$).

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el área que englobaba los ganglios de la base derechos (GBD) ($p=0.74$). Los pacientes tenían valores muy aproximados ($m=0.84$, $ds=0.09$) al grupo control ($m=0.83$, $ds=0.05$). Sin embargo, encontramos diferencias casi significativas en el área que incluía los ganglios de la base izquierdos (GBI) ($p=0.08$), los pacientes tenían una captación superior ($m=0.84$, $ds=0.09$) al grupo control ($m=0.80$, $ds=0.03$).

En las áreas que reflejaban los lóbulos frontales derechos e izquierdos (FrD y FrI) tampoco había diferencias entre el grupo control y el grupo que cumplía criterios de T.O.C. ($p=0.77$ y $p=0.99$, respectivamente).

En los lóbulos parietales tampoco existen diferencias: parietal derecho (PaD; $p=0.73$) y parietal izquierdo (PaI; $p=0.72$).

La comparación de medias entre las zonas cingulares tampoco mostraba diferencias. Siendo para el cíngulo derecho (CiD) el error alfa $p=0.30$ y para el cíngulo izquierdo (CiI) $p=0.87$.

En ambos lóbulos temporales tampoco encontramos diferencias significativas. La comparación de medias entre el grupo control y el grupo de pacientes para el lóbulo temporal

derecho (TeD) mostraba una $p=0.81$ y para el temporal izquierdo (TeI) era de $p=0.37$.

En la zona del hipocampo derecho (HCD) no había diferencias ($p=0.21$) pero en el hipocampo izquierdo (HCI) encontramos diferencias estadísticamente significativas obteniendo como resultado una $p=0.04$.

En la corteza supra-orbitaria tampoco había diferencias estadísticamente significativas. En el área supra-orbital derecho (SBD) el error alfa era $p=0.41$ y en el izquierdo (OBI) era de $p=0.59$.

En los cortes simétricos sagitales escogimos áreas que englobaban los tálamos y otras que incluían todos los ganglios de la base. En la comparación de medias entre tálamos no había diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes. Para el tálamo derecho (TaD) se obtuvo un error alfa de $p=0.83$ y para el tálamo izquierdo (TaI) $p=0.72$. En los ganglios de la base derechos seleccionados en un corte sagital (GBSD) se obtuvo un error alfa de $p=0.30$ y en los ganglios de la base izquierdo (GBSI) tampoco había diferencias ($p=0.33$).

En la comparación entre la captación del hemisferio izquierdo y el derecho, en un corte inmediatamente superior a los ganglios de la base, no había diferencias en el grupo control y en los pacientes ($p=0.59$), tampoco la había en un corte más inferior (donde se empiezan a observar los ganglios de la base; $p=0.32$); figuras 15 y 16).

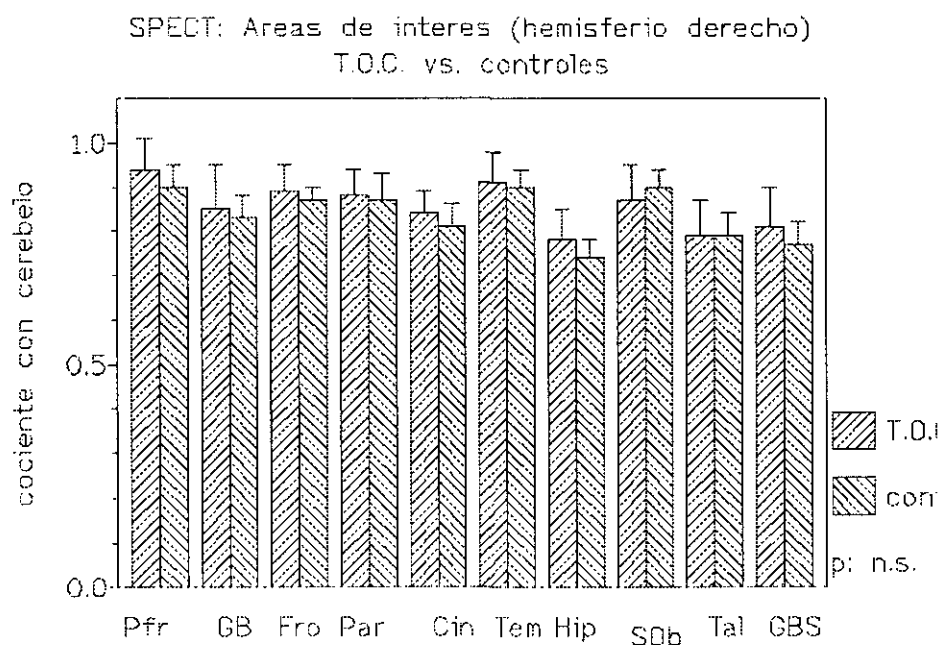


Figura 15: SPECT: hemisferio derecho (casos vs. controles)

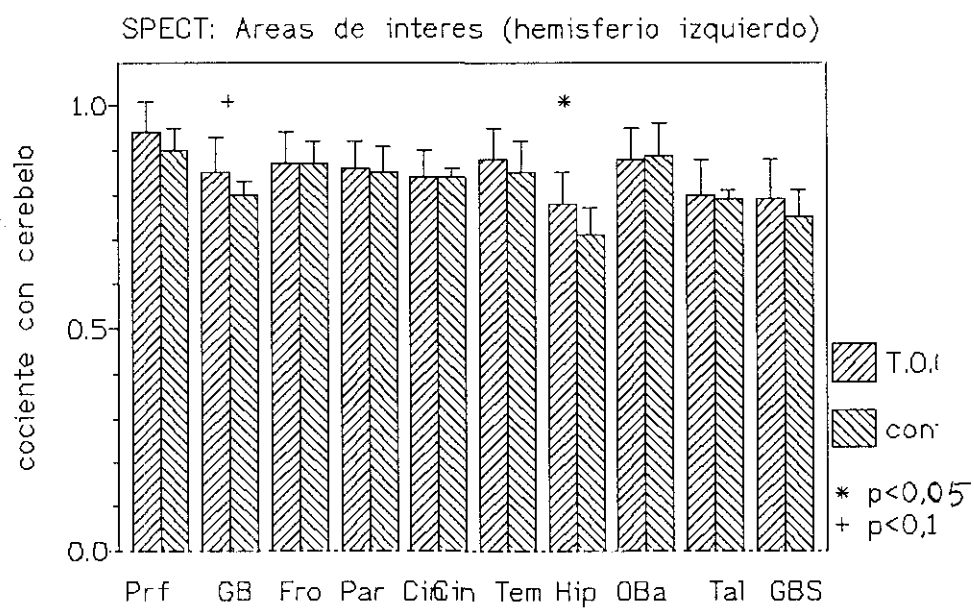


Figura 16: SPECT: hemisferio izquierdo (casos vs. controles)

COMPARACION DE LOS T.O.C. PUROS CON LOS QUE CUMPLEN CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DEPRESION.

En el análisis estadístico en el que comparamos los datos obtenidos en el grupo de pacientes con T.O.C. pero que no presentaban sintomatología depresiva asociada con los que sí presentaban síntomas depresivos algunas interesantes:

Escalas psicopatológicas (figura 17).

	con depresión	sin depresión	p
HARS	15.14	6.55	0.0007**
HDRS	20.12	8.55	0.0001**
MADRS	21.87	8.56	0.0013**
Melancolía	10.62	3.18	$6.1 \times 10^{-7**}$
Y-BOCS	30.62	16.69	$3.9 \times 10^{-6**}$
Y-BOCS-c	15.75	7.18	0.00001**
Y-BOCS-o	14.87	9.50	0.0001**
NIMH	8.75	5.33	0.0015**

a) la puntuación en la escala de Hamilton para la ansiedad ($p=0.0007$), los deprimidos tienen unas puntuaciones mucho más elevadas ($m=15.14$, $ds=4.81$) que los que no lo estaban ($m=6.54$, $ds=3.88$).

b) la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión ($p=0.0001$), los que estaban deprimidos tienen unas puntuaciones más elevadas ($m=20.12$, $ds=4.49$) en esta escala frente a los que no lo estaban ($m=8.55$, $ds=5.26$).

c) la puntuación en la escala de Montgomery-Asberg ($p=0.0013$), los que tenían algún síntoma depresivo obtenían puntuaciones más altas en esta escala ($m=21.87$, $ds=8.56$) que los que no lo tenían ($m=8.50$, $ds=7.12$).

d) la puntuación de la subescala de melancolía de Beck ($p=6.084 \times 10^{-7}$), los que estaban deprimidos tienen puntuaciones mucho más altas ($m=10.62$, $ds=1.77$) frente a los que no lo estaban ($m=3.18$, $ds=2.27$).

e) la puntuación en la escala de Yale-Brown para obsesiones y compulsiones (Y-BOCS) total ($p=3.987 \times 10^{-6}$), los que estaban deprimidos puntuaban más ($m=30.62$, $ds=3.96$) que los que no lo estaban ($m=16.69$, $ds=5.8$).

f) la puntuación de la Y-BOCS para compulsiones ($p=0.00001$), los que estaban deprimidos tienen más compulsiones ($m=15.75$, $ds=2.82$) frente a los que no lo están ($m=7.18$, $ds=3.85$).

g) la puntuación de la Y-BOCS para obsesiones ($p=0.0001$), los deprimidos tienen más obsesiones ($m=14.87$, $ds=1.46$) que los que no lo están ($m=9.5$, $ds=3.97$).

h) la puntuación en la escala de gravedad de sintomatología obsesiva NIMH ($p=0.0015$), los que están deprimidos están más incapacitados para llevar una vida normal ($m=8.75$, $ds=2.12$) que los que no lo están ($m=5.33$, $ds=1.92$).

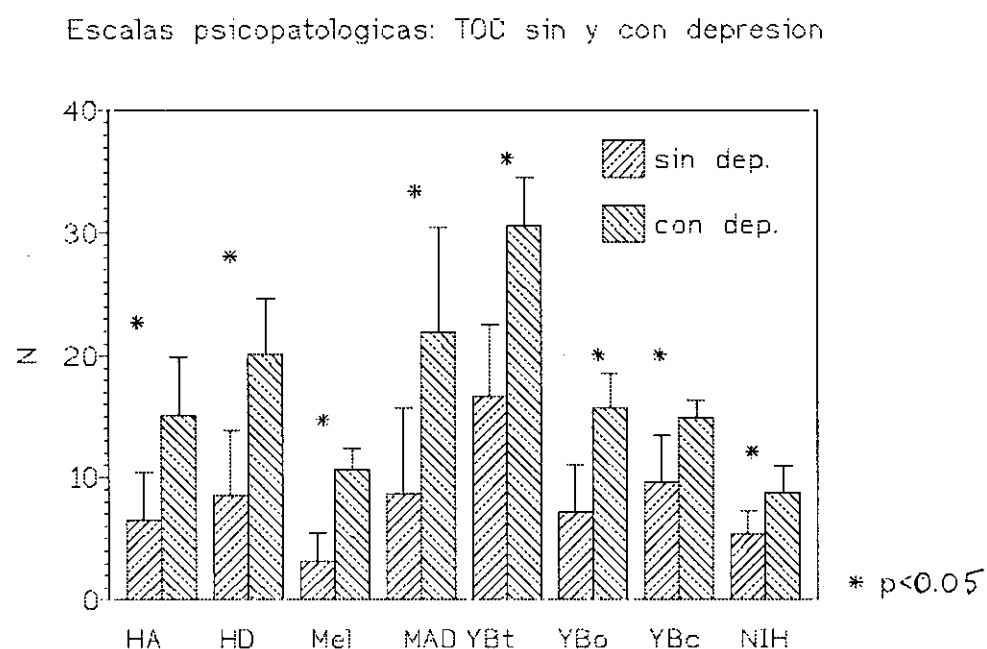


Figura 17: Escalas psicopatológicas: TOC sin y con depresión

Test de la clomipramina.

	con depresión	sin depresión	p
Prl -30	243.62	285.71	0.53
Prl 0	235.12	229.14	0.88
Prl basal	253.71	249.9	0.94
Prl 15	247.37	356.08	0.24
Prl 30	223.5	311.25	0.26
Prl 60	225.85	282.25	0.43
Prl 90	221.83	277.25	0.41
Inc max Prl	13.37	110.65	0.09 ⁺

Area Prl	30749.5	33899.7	0.71
----------	---------	---------	------

	con depresión	sin depresión	p
Cor -30	181.62	183.78	0.93
Cor 0	151.37	180.78	0.36
Cor basal	175.21	177.16	0.94
Cor 15	161.75	199.08	0.31
Cor 30	160	205.5	0.18
Cor 60	152.14	211.58	0.18
Cor 90	148	178.41	0.41
Inc max Cor	17.75	62.15	0.25
Area Cor	19624.5	23066.25	0.36

	con depresión	sin depresión	p
ACTH -30	22.42	23.13	0.89
ACTH 0	16.2	20.17	0.34
ACTH basal	20.11	21.14	0.82
ACTH 15	23.3	48.8	0.05*
ACTH 30	24.1	49.6	0.05*
ACTH 60	18.3	33.4	0.065 ⁺
ACTH 90	16.74	25.6	
Inc max ACTH	7.25	30.19	
Area ACTH	2420.6	4032.5	

Cabe decir que los enfermos con depresión clínicamente significativa tienen una respuesta aplanada de prolactina a la estimulación con clomipramina, si bien en ningún caso se alcanzan valores estadísticamente significativos. Cabe decir que el incremento máximo de prolactina, los sujetos deprimidos tienen valores menores ($m=15.37$, $ds=93.81$) frente a los

que no lo estan ($m=110.65$, $ds=135.04$), siendo esta diferencia casi significativa ($p=0.09$, figura 18).

En cuanto al cortisol, las diferencias son aun menores que para la prolactina (figura 19).

Por otra parte, la concentración de ACTH en el minuto 15 post-infusión ($p=0.05$), los sujetos deprimidos tienen unos valores inferiores ($m=23.35$, $ds=9.96$) a los que no lo estan ($m=48.81$, $ds=36.70$) y lo mismo sucede con la concentración de ACTH en el minuto 30 post-infusión ($p=0.05$), los deprimidos tienen valores inferiores ($m=24.14$, $ds=10.25$) a los que no lo estan ($m=49.62$, $ds=38.21$). La concentración de ACTH en el minuto 60 post-infusión ($p=0.0650$), los deprimidos tienen una concentración inferior ($m=18.34$, $ds=12.15$) frente a los que no lo estan ($m=33.37$, $ds=17.42$), pero esta diferencia es sólo casi significativa desde el punto de vista estadístico. El incremento máximo de ACTH ($p=0.0540$), los deprimidos tienen valores inferiores ($m=7.25$, $ds=14.33$) frente a los que no lo estan ($m=30.19$, $ds=26.97$; figura 20).

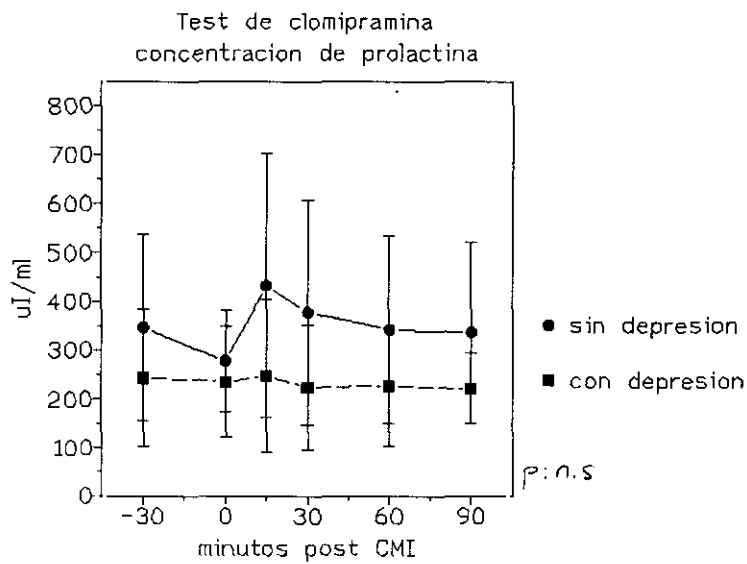


Figura 18: Concentración de prolactina tras clomipramina (T.O.C. sin y con depresión)

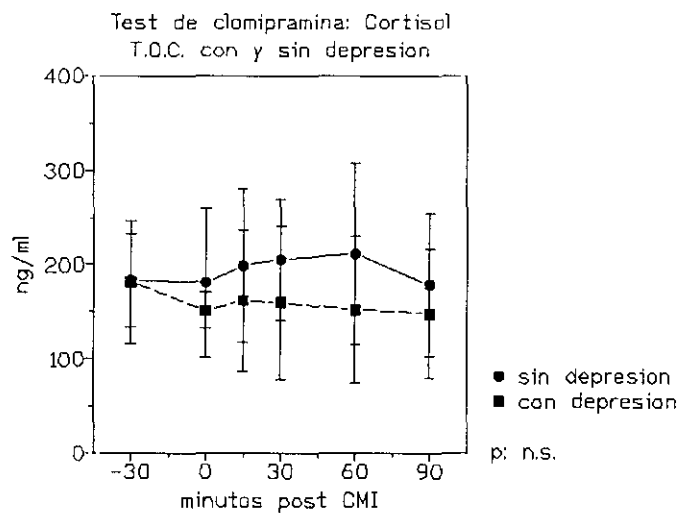


Figura 19: Concentración de cortisol tras clomipramina (T.O.C. sin y con depresión)

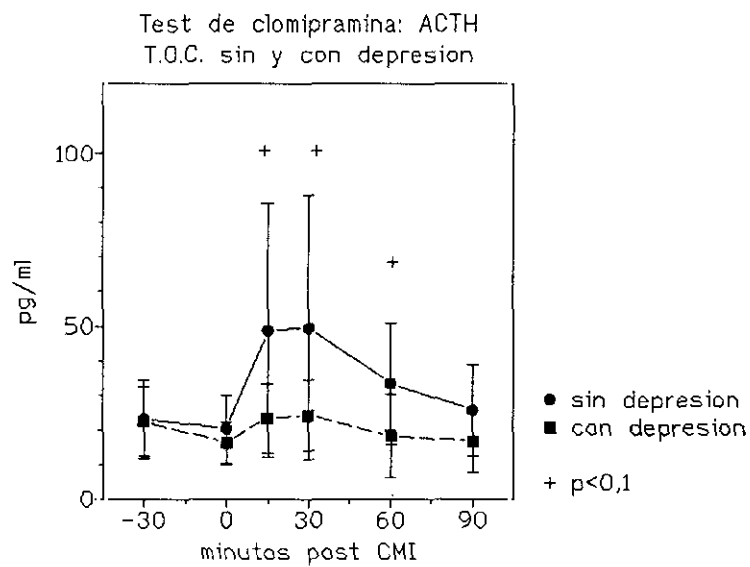


Figura 20: Concentración de ACTH tras clomipramina (TOC sin y con depresión)

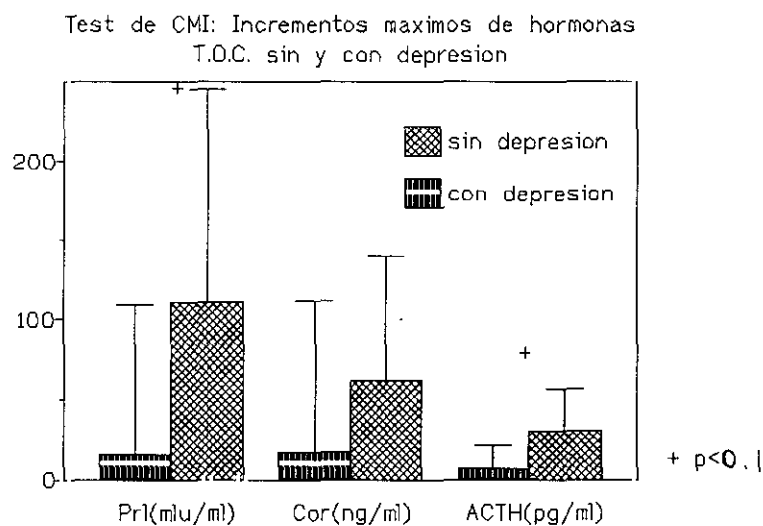


Figura 21: Incrementos máximos de Prl, Cor y ACTH tras clomipramina (T.O.C. sin y con depresión)

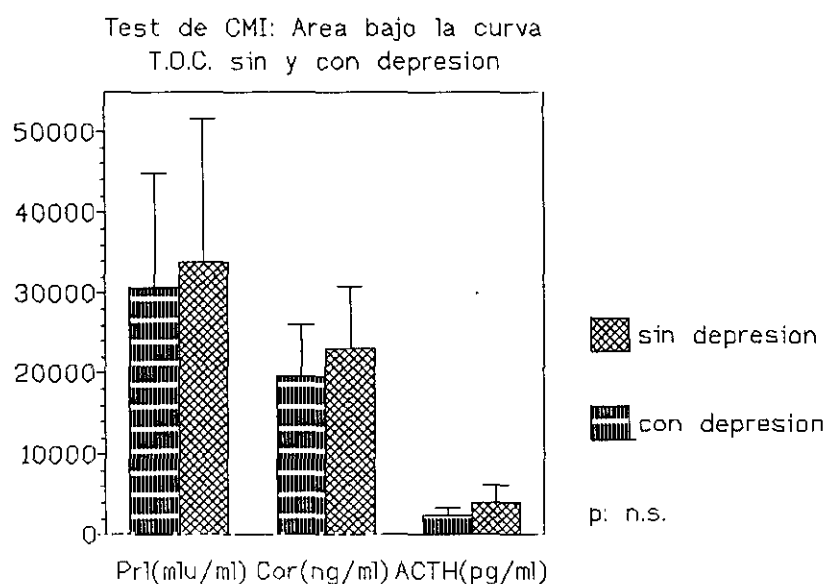


Figura 22: Area bajo la curva de Prl, Cor y ACTH tras clomipramina (T.O.C. sin y con depresión)

SPECT (figuras 23 y 24).

	sin depresión	con depresión	p
Cer	11870	14277.7	0.29
PFr	0.95	0.89	0.05 ⁺
GBD	0.88	0.77	0.018 [*]
GBI	0.88	0.77	0.003 ^{**}
FrD	0.89	0.84	0.12
FrI	0.89	0.81	0.02 [*]
PaD	0.90	0.83	0.03 [*]
PaI	0.89	0.8	0.0001 ^{**}

CiD	0.85	0.8	0.02*
CiI	0.86	0.78	0.002**
TeD	0.92	0.87	0.11
TeI	0.90	0.83	0.05+
HCD	0.79	0.72	0.03*
HCI	0.80	0.73	0.06+
SOD	0.90	0.80	0.04*
SOI	0.90	0.82	0.002**
TaD	0.82	0.71	0.001**
TaI	0.81	0.74	0.06+
GBSD	0.84	0.73	0.006**
GBSI	0.81	0.74	0.11
HeA	0.99	0.97	0.29
HeB	1	0.99	0.42

La captación del área prefrontal ($p=0.051$), los deprimidos tienen captaciones disminuidas ($m=0.89$, $ds=0.06$) en comparación con los que no lo están ($m=0.95$, $ds=0.06$).

La captación de los ganglios de la base derechos, los sujetos deprimidos tienen una captación disminuida ($m=0.77$, $ds=0.10$) respecto a los que no lo están ($m=0.88$, $ds=0.07$; $p=0.018$). En los ganglios de la base izquierdos los sujetos deprimidos también tenían una captación disminuida en este área ($m=0.77$, $ds=0.07$) en comparación con los que no lo están ($m=0.88$, $ds=0.06$; $p=0.003$).

La captación del lóbulo frontal izquierdo los que presentaban sintomatología depresiva tienen valores inferiores ($m=0.815$, $ds=0.048$) de los que no tienen esta sintomatología

acompañante ($m=0.89$, $ds=0.06$; $p=0.021$). No había diferencia significativas en cuanto a la captación en el lóbulo frontal derecho.

La captación del lóbulo parietal derecho los que estaban deprimidos tienen valores inferiores ($m=0.83$, $ds=0.03$) respecto a los que no lo estan ($m=0.90$, $ds=0.06$; $p=0.0275$). En el lóbulo parietal izquierdo los deprimidos tienen una captación disminuída ($m=0.80$, $ds=0.03$) en comparación con los no deprimidos ($m=0.89$, $ds=0.04$; $p=0.0001$).

La captación del cíngulo derecho los deprimidos tienen una captación disminuída ($m=0.80$, $ds=0.03$; $p=0.021$) que los que no lo estan ($m=0.85$, $ds=0.05$). En el cíngulo izquierdo los deprimidos tienen una captación disminuída ($m=0.78$, $ds=0.04$) respecto a los que no lo estan ($m=0.86$, $ds=0.05$; $p=0.002$).

La captación del lóbulo temporal izquierdo los deprimidos tienen una captación inferior ($m=0.83$, $ds=0.07$) comparándolos con los que no lo estan ($m=0.9$, $ds=0.06$), si bien la diferencia es sólo casi estadísticamente significativa ($p=0.058$). No hay diferencias en cuanto a la captación entre los lóbulos temporales derechos de los enfermos sin y con depresión.

La captación del hipocampo derecho los deprimidos tienen una captación disminuída ($m=0.72$, $ds=0.06$) frente a los no deprimidos ($m=0.79$, $ds=0.06$; $p=0.030$). En el hipocampo izquierdo los deprimidos tienen valores disminuídos ($m=0.73$, $ds=0.06$) frente a los que no lo estan ($m=0.80$, $ds=0.65$), si bien la diferencia es sólo casi estadísticamente significativa ($p=0.067$).

La captación de la región supraorbitaria derecha los deprimidos presentan menor contage en esta zona ($m=0.80$, $ds=0.07$) frente a los que no lo estan ($m=0.90$, $ds=0.05$; $p=0.004$). En la región supraorbitaria izquierda los deprimidos tienen un contage inferior ($m=0.82$, $ds=0.05$) frente a los que no lo estan ($m=0.90$, $ds=0.05$; $p=0.002$).

La captación del tálamo derecho los deprimidos tienen un contagio inferior ($m=0.71$, $ds=0.06$) frente a los que no lo estan ($m=0.82$, $ds=0.06$; $p=0.001$). En el tálamo izquierdo los deprimidos tienen valores inferiores ($m=0.74$, $ds=0.09$) en comparación con los que no lo estan ($m=0.81$, $ds=0.06$), si bien la diferencia es sólo casi estadísticamente significativa ($p=0.06$).

La captación de los ganglios de la base derechos en proyección sagital el contage de los sujetos depresivos es inferior ($m=0.73$, $ds=0.06$) frente a los que no lo estan ($m=0.84$, $ds=0.07$; $p=0.006$). No hay diferencias en cuanto a la captación entre los lóbulos ganglios de la base izquierdos de los enfermos sin y con depresión.

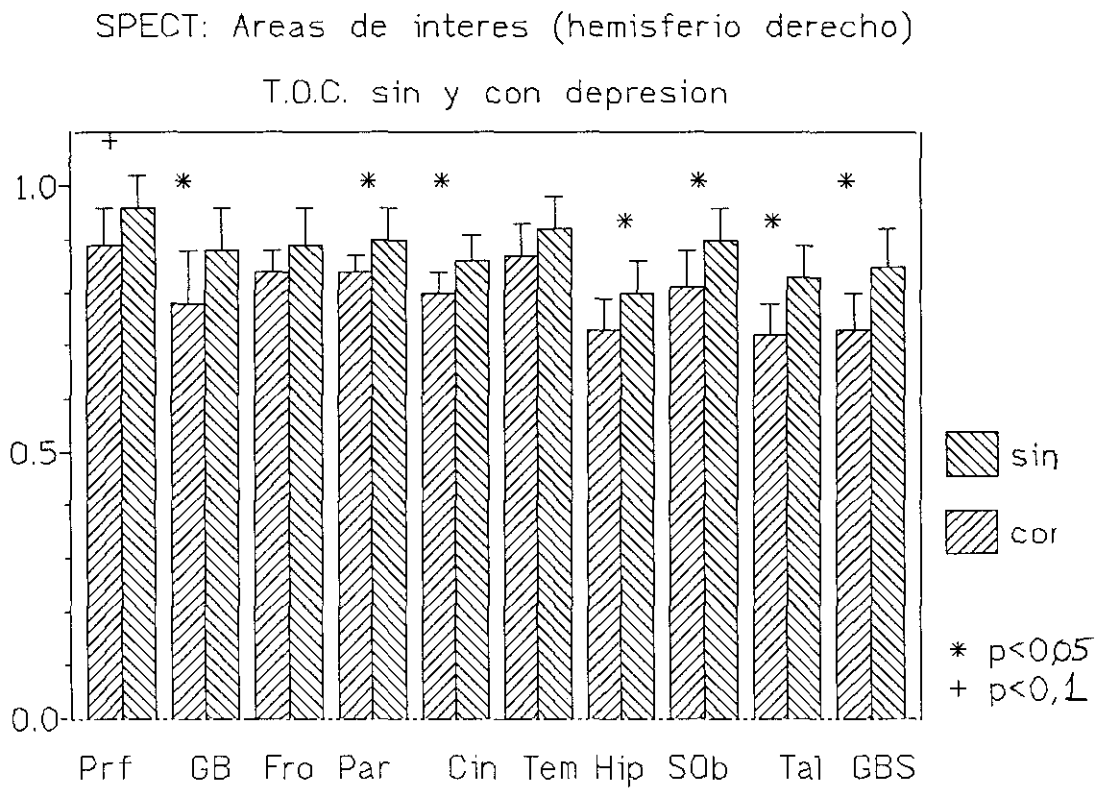


Figura 23: Flujo sanguíneo cerebral: hemisferio derecho (TOC sin y con depresión)

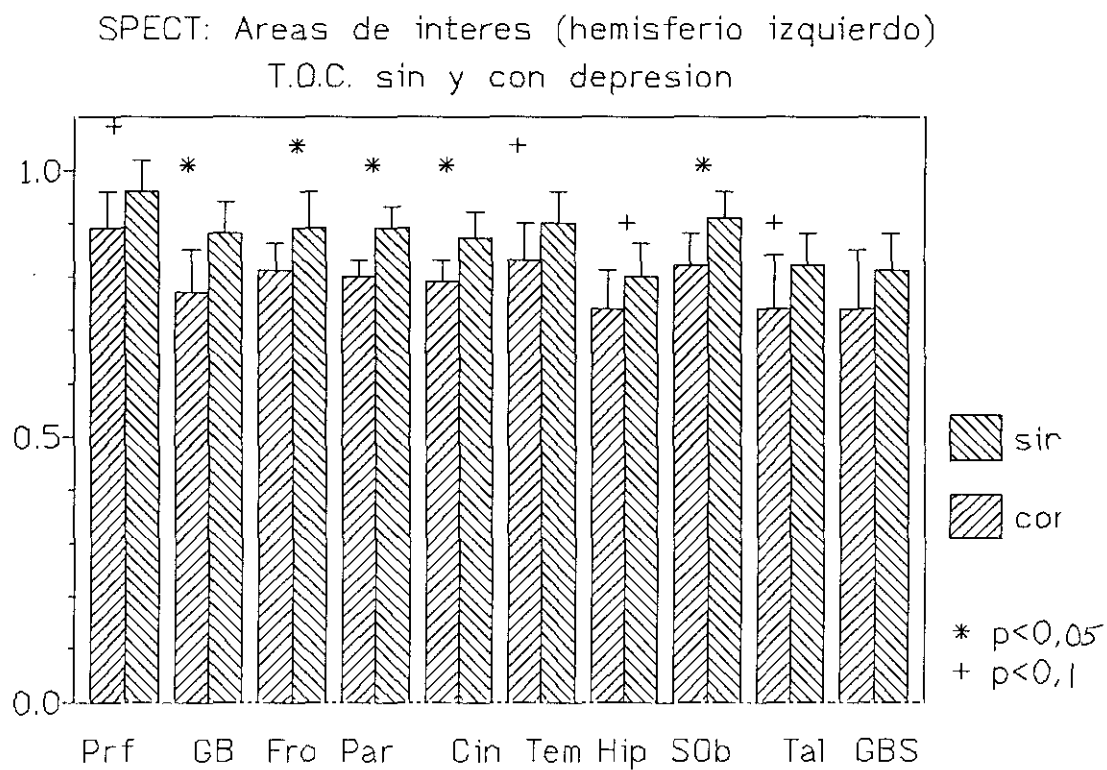


Figura 24: Flujo sanguíneo cerebral: hemisferio izquierdo (TOC sin y con depresión)

COMPARACION ENTRE LOS TRASTORNOS OBSESIVOS PUROS Y LOS QUE TIENEN TICS ASOCIADOS.

Escala psicopatológicas.

	sin tics	con tics	p
HARS	11.25	7.16	0.17
HDRS	14.76	10.5	0.26
MADRS	14.92	11.85	0.53
Melancolía	6.53	5.83	0.74
Y-BOCS	23.4	16.3	0.06 ⁺
Y-BOCS-c	10.82	8.14	0.27
Y-BOCS-o	12.58	8.14	0.014 [*]
NIMH	6.69	6.71	0.98

El análisis estadístico que compara el grupo de pacientes con T.O.C. sin otra sintomatología asociada con el grupo de pacientes que presentan tics, mostró diferencias significativas en los siguientes casos:

La puntuación en la escala de Y-BOCS total ($p=0.059$). Los que tienen tics presentan puntuaciones más bajas ($m=16.3$, $ds=8.9$) que los que no tienen ($m=23.4$, $ds=7.6$).

En la puntuación en la escala de Y-BOCS para obsesiones ($p=0.014$). Los que tienen tics tienen menos obsesiones ($m=8.14$, $ds=5.01$) que los que no los tienen ($m=12.58$, $ds=3.12$).

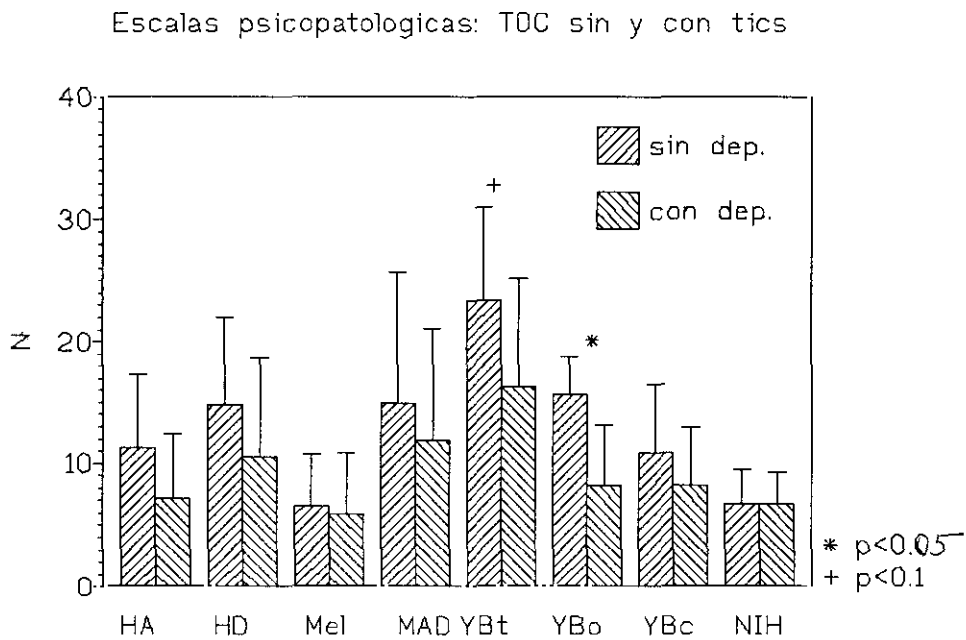


Figura 25: Puntuación en la escalas psicopatológicas (TOC sin y con tics)

Test de clomipramina.

	TOC sin tics	TOC con tics	p
Prl -30	279	247.5	0.53
Prl 0	240.18	207.66	0.48
Prl basal	267.86	215.21	0.22
Prl 15	305.78	328.5	0.83
Prl 30	270.21	290	0.81
Prl 60	257.79	269.75	0.87
Prl 90	258.33	259.66	0.98
Inc max Prl	59.37	104.35	0.46
Area Prl	33470.1	31608.7	0.82

	TOC sin tics	TOC con tics	p
Cor -30	178.68	194.5	0.55
Cor 0	168.12	175.37	0.83
Cor basal	173.93	173.57	0.87
Cor 15	171.37	214	0.27
Cor 30	167.9	232.5	0.07 ⁺
Cor 60	156.2	262.2	0.015 [*]
Cor 90	137.7	229.3	0.007 [*]
Inc max Cor	27.28	81.14	0.17
Area Cor	19669.2	26418.6	0.06 ⁺

	TOC sin tics	TOC con tics	p
ACTH -30	21.11	28.2	0.20
ACTH 0	16.7	25.7	0.063 ⁺
ACTH basal	19.22	24.58	0.24
ACTH 15	29.5	63.4	0.036 [*]
ACTH 30	29.1	67.2	0.021 [*]
ACTH 60	28.8	45.1	0.002 ^{**}
ACTH 90	17.9	33.7	0.09 ⁺
Inc max ACTH	13.9	38.7	0.044 [*]
Area ACTH	2732.9	5279.8	0.010 [*]

Las variaciones de la secreción de prolactina tras CMI son muy escasas y similares en ambos grupos de enfermos, que tienen respuestas aplanadas (figura 26).

En cuanto a las variaciones de la concentración de cortisol tras CMI los enfermos con tics tienden a tener respuestas mas elevadas, que en el minuto 30 post-infusión son casi significativas ($p=0.07$), de tal manera que los que tienen tics presentan concentraciones más

elevadas ($m=232.5$, $ds=79.9$) que los que no tienen ($m=167.9$, $ds=64.2$).

Las diferencias son estadísticamente significativas a partir de entonces, Así sucede con la concentración de cortisol en el minuto 60 post-infusión ($p=0.015$): los que tienen tics tienen valores más altos ($m=262.2$, $ds=78.6$) que los que no tienen ($m=156.2$, $ds=79.9$). En el caso de la concentración de cortisol en el minuto 90 post-infusión ($p=0.007$), los que presentan tics tienen unos valores más elevados ($m=229.33$, $ds=78.88$) que los que no los tienen ($m=137.75$, $ds=47.87$).

El área bajo la curva de cortisol alcanza diferencias casi significativas ($p=0.06$). Los que tienen tics tienen un área superior ($m=26418.6$, $ds=7103.98$) que los que no tienen ($m=19669.16$, $ds=6604.61$).

Las variaciones de la secreción de ACTH son practicamente todas significativas despues de las extracciones basales, aunque la concentración de ACTH basal en el minuto 0 es casi significativa ($p=0.063$). Los que tienen tics tienen concentraciones superiores ($m=25$, $ds=7.65$) a los que no los tienen ($m=16.71$, $ds=8.22$).

En la concentración de ACTH en el minuto 15 post-infusión ($p=0.036$), los que tienen tics tienen valores más elevados ($m=63.4$, $ds=39.07$) que los que no tienen ($m=29.5$, $ds=23.42$).

En la concentración de ACTH en el minuto 30 post-infusión ($p=0.021$), los que tienen tics tienen concentraciones más elevadas ($m=67.2$, $ds=38.8$) que los que no los tienen ($m=29.1$,

ds=23.7).

En la concentración de ACTH en el minuto 60 post-infusión ($p=0.002$), los que tienen tics tienen valores más elevados ($m=45.1$, $ds=15.1$) que los que no tienen esta sintomatología acompañante ($m=20.8$, $ds=12.4$).

La concentración de ACTH en el minuto 90 post-infusión ($p=0.09$), los que tienen tics tienen cifras más elevadas ($m=33.68$, $ds=15.3$) que los que no tienen ($m=17.90$, $ds=7.14$).

En el incremento máximo de ACTH ($p=0.044$), los que tienen tics tienen valores más altos ($m=38.7$, $ds=26.5$) que los que no tienen ($m=13.9$, $ds=21.5$).

En el área bajo la curva de ACTH ($p=0.010$), los que tienen tics tienen valores superiores ($m=5279.8$, $ds=1779.37$) a los que no tienen ($m=2732.90$, $ds=1540.31$).

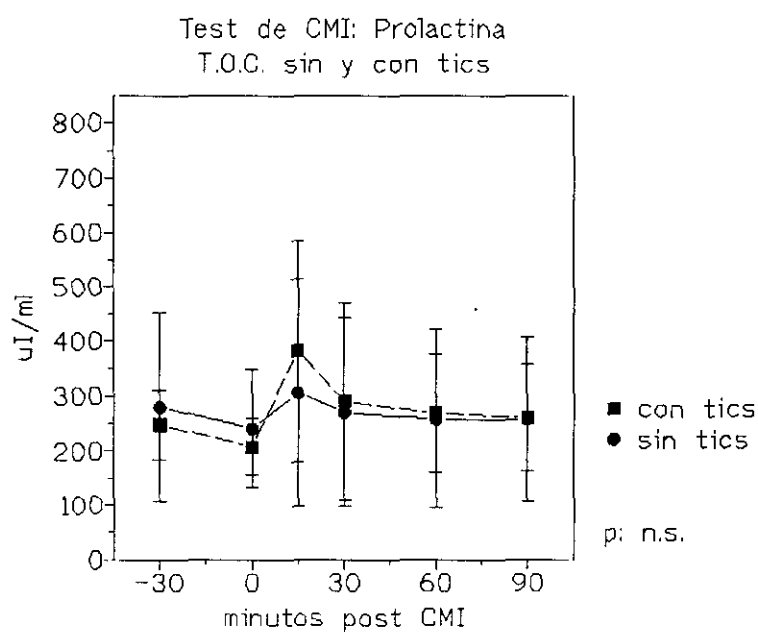


Figura 26: Contracción de prolactina tras clomipramina (TOC sin y con tics)

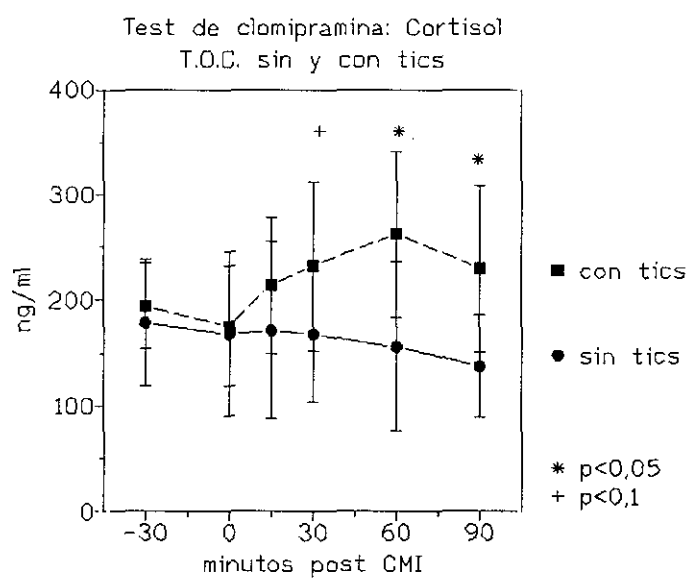


Figura 27: Concentración de cortisol tras clomipramina (TOC sin y con tics)

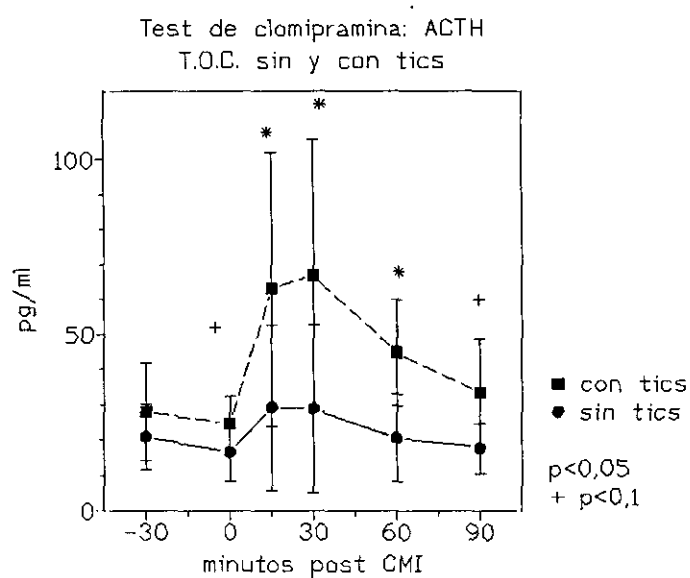


Figura 28: Concentración de ACTH tras clomipramina (TOC sin y con tics)

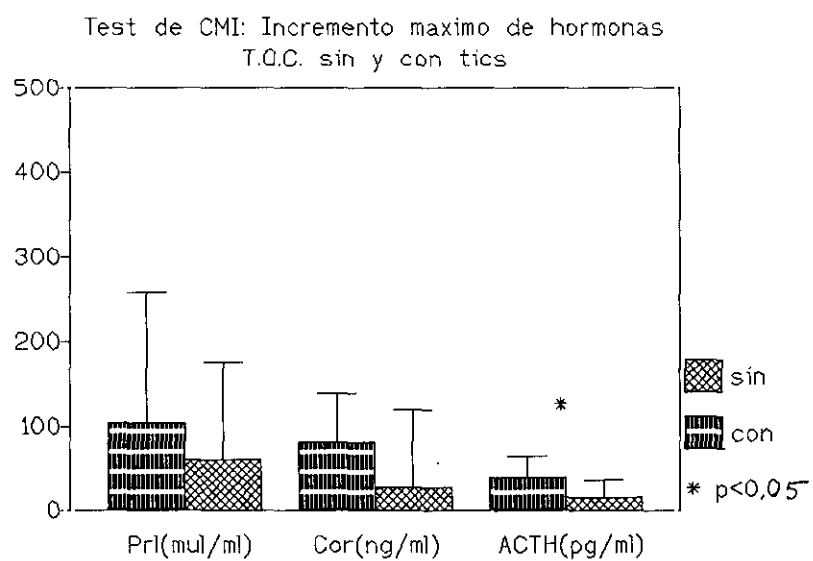


Figura 29: Incremento máximo de prolactina, cortisol y ACTH tras clomipramina (TOC sin y con tics)

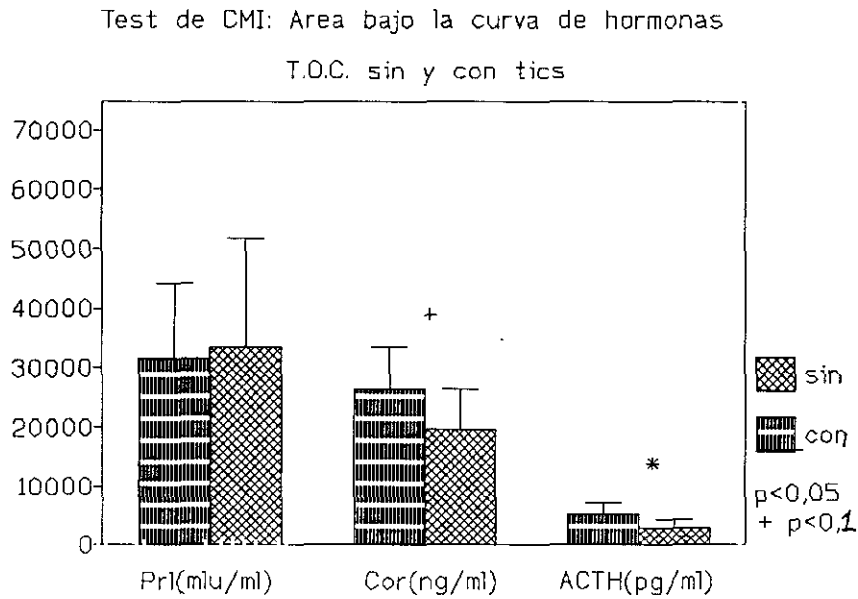


Figura 30: Area bajo la curva de prolactina, cortisol y ACTH tras clomipramina (TOC sin y con tics)

SPECT (figuras 31 y 32).

	TOC sin tics	TOC con tics	p
Cer	13518.26	10528.3	0.02*
PFR	0.93	0.95	0.54
GBD	0.83	0.88	0.26
GBI	0.83	0.88	0.20
FrD	0.87	0.89	0.54
FrI	0.85	0.91	0.07+
PaD	0.86	0.91	0.13

PaI	0.85	0.88	0.20
CiD	0.82	0.87	0.07 ⁺
CiI	0.82	0.89	0.02 [*]
TeD	0.90	0.92	0.52
TeI	0.89	0.89	0.70
HCD	0.78	0.77	0.76
HCI	0.77	0.77	0.63
SOD	0.84	0.92	0.04 [*]
SOI	0.85	0.92	0.04 [*]
TaD	0.77	0.83	0.78
TaI	0.79	0.80	0.78
GBSD	0.94	0.81	0.94
GBSI	0.79	0.79	0.98
HeA	0.98	0.99	0.75
HeB	1.00	0.98	0.19

En la medida del ADI que corresponde al cerebelo ($p=0.029$), los que tienen tics tienen valores inferiores ($m=10558.3$, $ds=1464.3$) que los que no tienen ($m=13518.36$, $ds=4271$).

En el número de cuentas del lóbulo frontal izquierdo ($p=0.07$), los que tienen tics tienen valores superiores ($m=0.91$, $ds=0.07$) a los que no los tienen ($m=0.85$, $ds=0.05$).

En el número de cuentas del cíngulo derecho ($p=0.07$), los que tienen tics presentan valores superiores ($m=0.87$, $ds=0.06$) que los que no los tienen ($m=0.82$, $ds=0.04$).

En el número de cuentas que corresponden al cíngulo izquierdo ($p=0.016$), los que tienen

tics tienen valores más altos ($m=0.89$, $ds=0.06$) que los que no los tienen ($m=0.82$, $ds=0.04$).

En el número de cuentas del área que corresponde a la región supraorbitaria derecha ($p=0.041$), los que tienen tics tienen valores más elevados ($m=0.92$, $ds=0.06$) que los que no los tienen ($m=0.84$, $ds=0.07$).

En el número de cuentas del área que corresponde a la región supraorbitaria izquierda ($p=0.036$), los que tienen tics tienen valores más elevados ($m=0.92$, $ds=0.05$) que los que no tienen ($m=0.85$, $ds=0.06$).

En el número de cuentas del tálamo derecho ($p=0.09$), los que tienen tics presentan valores superiores ($m=0.83$, $ds=0.06$) a los que no tienen ($m=0.75$, $ds=0.07$).

El resto de las medidas de flujo no eran estadísticamente significativas entre ambos grupos de enfermos.

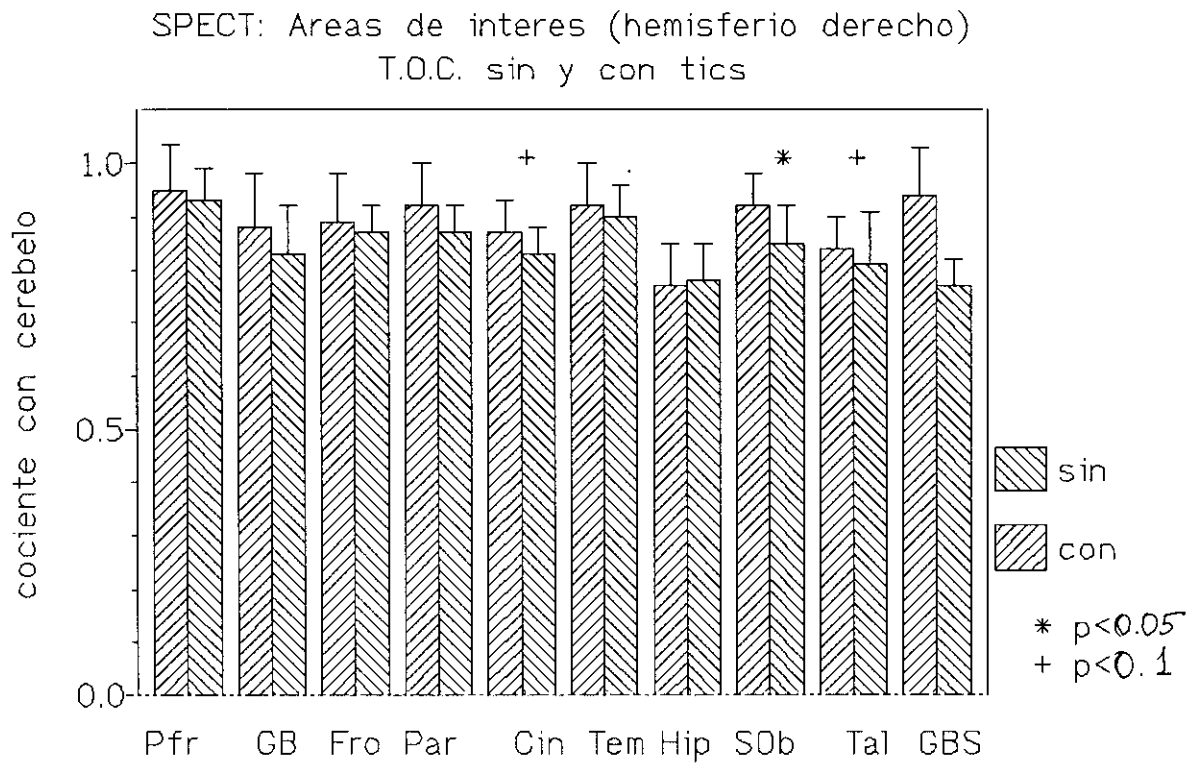


Figura 31: Areas de intrés de flujo cerebral: hemisferio derecho (TOC sin y con tics)

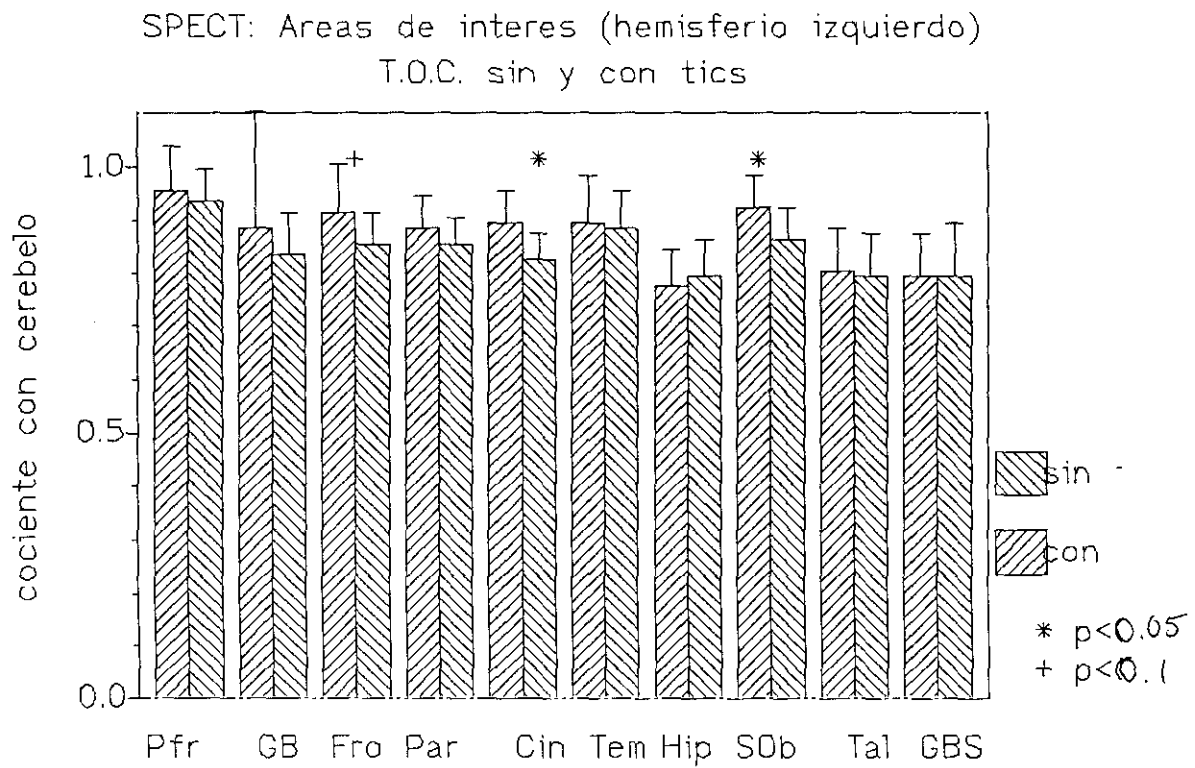


Figura 32: Areas de interés de flujo cerebral: hemisferio izquierdo (TOC sin y con tics)

CORRELACION ENTRE ESCALAS PSICOPATOLOGICAS Y HALLAZGOS BIOLOGICOS.

Resulta importante correlacionar la puntuación en las diversas escala psicopatológicas y los hallazgos en el test de clomipramina y el la SPECT, por encima de la división de la muestra de acuerdo con la presencia o ausencia de determinados síntomas o de que se satisfagan o no criterios diagnósticos *ad usum*. A contiución detallamos aquellos casos en los que el coeficiente de correlación ha resultado estadísticamente significativo.

Correlaciones con la puntuación total de la escala de ansiedad de Hamilton (HARS).

Encontramos una correlación negativa entre la escala de Hamilton para la ansiedad y algunos resultados obtenidos en el test de la CMI:

- 1) Concentración de Cor basal en el minuto 0 ($r=-0.5373$).
- 2) Concentración de Cor en el minuto 60 post-infusión ($r=-0.5145$).
- 3) Concentración de ACTH basal en el minuto 0 ($r=-0.5040$).
- 4) Concentración de ACTH en el minuto 60 post-infusión ($r=-0.5472$).

Encontramos que existe una correlación negativa entre la escala de Hamilton para la ansiedad y las siguientes áreas que analizamos con la SPECT:

- 1) Ganglios de la base derechos ($r=-0.5203$).
- 2) Ganglios de la base izquierdos ($r=-0.5334$).

- 3) Lóbulo parietal izquierdo ($r=-0.5917$).
- 4) Cíngulo izquierdo ($r=-0.5260$).
- 5) Lóbulo temporal izquierdo ($r=-0.4724$).
- 6) Corteza orbitofrontal derecha ($r=-0.6030$).
- 7) Corteza orbitofrontal izquierda ($r=-0.5731$).
- 8) Tálamo derecho ($r=-0.5346$).

Escalas de depresión: Escala para la depresión de Hamilton (HDRS), escala para la depresión de Montgomery y Asberg (MADRS) y subescala de melancolía de Beck.

En primer lugar encontramos que, entre las tres escalas de evaluación psicopatológica que utilizamos para medir la sintomatología depresiva que pudiera existir, había una buena correlación positiva y estadísticamente significativa.

	HDRS	MADRS	HAM-mel
HDRS	1	0.7675	0.9145
MADRS	0.7675	1	0.7903
HAM-mel	0.9145	0.7903	1

Posteriormente estudiamos la existencia de correlaciones entre estas tres escalas y los hallazgos del test de clomipramina y de la SPECT. En el primero aparecieron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

- 1) La puntuación total de la HDRS con el Cor 0 ($r=-0.5522$).
- 2) La puntuación total de la MADRS con el Cor 0 ($r=-0.5367$).
- 3) La puntuación total de la HDRS con el ACTH 0 ($r=-0.4782$).
- 4) La puntuación total de la MADRS con el ACTH 0 ($r=-0.6358$).
- 5) La puntuación total de la MADRS con la media del ACTH antes de la infusión de CMI0 ($r=-0.5130$).
- 6) La puntuación total de la HDRS con el ACTH 60 ($r=-0.5058$).
- 7) La puntuación total de la MADRS con el ACTH 60 ($r=-0.5449$).
- 8) La puntuación total de la MADRS con el área bajo la curve de ACTH ($r=-0.05104$).

En cuanto a la SPECT, encontramos que sólo existía correlaciones con el lóbulo parietal izquierdo y con el cíngulo izquierdo, en ambos casos negativas.

- 1) El lóbulo parietal izquierdo presentaba una buena correlación con la escala de Hamilton para la depresión ($r=-0.4944$) y con la subescala de melancolía ($r=0.5867$).
- 2) La región cingular izquierda se correlaciona con la escala de Hamilton para la depresión ($r=0.5232$), con la escala de Montgomery-Asberg ($r=0.4927$) y con la subescala de melancolía ($r=0.6282$).

Escalas para medir los síntomas obsesivos y compulsivos: Escala de Yale-Brown (Y-BOCS), subescala de obsesiones (Y-BOCS-o), subescala de compulsiones (Y-BOCS-c) y escala del NIMH de EE.UU.

En primer lugar hemos calculado el coeficiente de correlación entre las diferentes escalas psicopatológicas que hemos utilizado en este trabajo, encontrando que existe una buena correlación positiva y estadísticamente significativa entre las escalas excepto para la escala de valoración global NIMH y la escala de Y-BOCS para compulsiones.

	Y-BOCS	YBOCS-o	YBOC-c	NIMH
Y-BOCS	1	0.8483	0.9112	0.4961
Y-BOCS-o	0.8483	1	0.5547	0.5042
Y-BOCS-c	0.9112	0.5547	1	-
NIMH	0.4961	0.5042	-	1

A continuación calculamos el coeficiente de correlación entre los hallazgos biológicos y las escalas psicopatológicas encontrando que existían buenas correlaciones en los siguientes casos:

- 1) Concentración de prolactina basal y NIMH ($r=0.4803$).
- 2) En el área bajo la curva de prolactina y NIMH ($r=0.5030$).
- 3) En la concentración de ACTH basal en el minuto 0 y la escala Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.5944$).
- 4) En la concentración de ACTH en el minuto 15 post-infusión y la escala Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.5918$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4528$).
- 5) En la concentración de ACTH en el minuto 30 post-infusión y la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.5424$).

- 6) En la concentración de ACTH en el minuto 60 post-infusión y la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.6023$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4805$).
- 7) En la concentración de ACTH en el minuto 90 post-infusión y la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.4865$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4823$).
- 8) En el área bajo la curva de ACTH y la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.6481$).
- 9) En el ADI que corresponde a la región prefrontal y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4798$).
- 10) en el ADI que corresponde a los ganglios de la base derecha y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.4274$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.46922$).
- 11) En el ADI que corresponde a los ganglios de la base izquierdos y la escala Y-BOCS total ($r=-0.5457$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.5412$).
- 12) En el ADI que corresponde al lóbulo frontal izquierdo y la escala Y-BOCS total ($r=-0.4910$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.5596$).
- 13) En el ADI que corresponde al lóbulo parietal derecho y la escala Y-BOCS total ($r=-0.4899$) y la escala Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.5596$).
- 14) En el lóbulo parietal izquierdo y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.6243$), la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.4537$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.6253$).
- 15) En el cíngulo derecho y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.5028$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.5345$).
- 16) En el cíngulo izquierdo y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.6663$), la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.5552$), la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-$

0.6125) y en el NIMH ($r=-0.4953$).

- 17) En el lóbulo temporal derecho y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4871$).
- 18) En la corteza orbitofrontal derecha y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.6295$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.6817$).
- 19) En la corteza orbitofrontal izquierda y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.5899$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.6074$).
- 20) En el tálamo derecho y la escala de Y-BOCS total ($r=-0.5635$), la escala de Y-BOCS para obsesiones ($r=-0.4411$) y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.5399$).
- 21) En los ganglios de la base derechos en proyección sagital y la escala de Y-BOCS para compulsiones ($r=-0.4897$).
- 22) En la comparación de la captación bihemisférica en un corte inmediatamente superior a los ganglios de la base y la escala de valoración global NIMH ($r=-0.5861$).

Escala de impulsividad de Barrat.

Encontramos sólo una correlación positiva entre la escala de impulsividad de Barrat y la concentración de prolactina en el minuto 90 post-infusión ($r=0.5197$).

Escala de tics de Yale.

Encontramos correlaciones positivas entre la escala de tics de Yale y:

- 1) Cortisol basal en el minuto 0 ($r=0.6167$).
- 2) Cortisol en el minuto 90 post-infusión ($r=0.7104$).
- 3) En el área bajo la curva de cortisol ($r=0.5364$).
- 4) En el ACTH en el minuto 30 post-infusión ($r=0.4504$).
- 5) En el ACTH en el minuto 60 post-infusión ($r=0.6514$).
- 6) En el ACTH en el minuto 90 post-infusión ($r=0.6418$).
- 7) En el incremento máximo de ACTH ($r=0.4542$).
- 8) En el área bajo la curva de ACTH ($r=0.5482$).

- 9) En el cíngulo izquierdo ($r=0.5372$).

Escala de signos neurológicos menores de Hollander.

Encontramos correlaciones positivas entre la escala de signos neurológicos menores de Hollander y:

- 1) Cortisol basal minuto -30 ($r=0.5234$).
- 2) Cortisol basal minuto 0 ($r=0.6185$).
- 3) Cortisol basal medio (minuto -30 y 0) ($r=0.5899$).
- 4) Cortisol en el minuto 15 post-infusión ($r=0.5450$).
- 5) Cortisol en el minuto 30 post-infusión ($r=0.6408$).
- 6) Cortisol en el minuto 60 post-infusión ($r=0.6910$).
- 7) Cortisol en el minuto 90 post-infusión ($r=0.5456$).
- 8) Area bajo la curva de cortisol ($r=0.7709$).

- 9) ACTH basal minuto -30 ($r=0.6795$).
- 10) ACTH basal minuto 0 ($r=0.6573$).
- 11) ACTH basal medio minuto -30 y 0 ($r=0.7114$).
- 12) ACTH en el minuto 30 post-infusión ($r=0.6481$).
- 13) ACTH en el minuto 60 post-infusión ($r=0.6127$).
- 14) Area bajo la curva de ACTH ($r=0.6415$).

Correlaciones entre el test de clomipramina y la SPECT.

El interés de esta correlación estriba en la posibilidad de identificar simultáneamente una disfunción de un área cerebral con la de un neurotransmisor concreto. Dicho esto, cualquier interpretación que no sea extremadamente cautelosa no sería aceptable, dadas las limitaciones metodológicas de las técnicas empleadas.

No aparece ninguna correlación con la concentración de prolactina. En cuanto al cortisol, la concentración en el minuto 30 post CMI se correlaciona negativamente con la captación en el hipocampo izquierdo ($r=-0.4675$).

La mayoría de las correlaciones estadísticamente significativas aparecen con las concentraciones de ACTH. Son todas ellas positivas mientras no se indica lo contrario.

- 1) Area prefrontal y ACTH 90 ($r=0.5806$).
- 2) Area frontal izquierda e incremento máximo de ACTH ($r=0.4646$).
- 3) Ganglios de la base izquierdos y ACTH 60 ($r=0.4685$).

-
- 4) Cíngulo izquierdo y ACTH basal (minuto 0; $r=0.4713$) y ACTH 90 ($r=0.5837$).
 - 5) Cortexa orbitofrontal izquierda con ACTH 15 ($r=0.5907$), ACTH 30 ($r=0.5342$), incremento máximo de ACTH ($r=0.5595$) y área bajo la curva de ACTH ($r=0.5396$).
 - 6) Zonas altas del hemisferio derecho y ACTH basal (minuto 0: $r=-0.6144$) y ACTH basal media ($r=-0.6177$).

DISCUSSION

DISCUSION

Variables sociodemográficas.

En nuestra muestra existe un predominio de varones (71%) frente a un 29% de mujeres. Nuestros datos se aproximan a los resultados que Hollingsworth y cols, (1980) pero en su caso la población del estudio se realizó en niños y adolescentes. Allsopp y Verduyn (1988) en un estudio de seguimiento de adolescentes con T.O.C. confirma la continuidad del trastorno desde la adolescencia a la edad adulta, siendo los datos epidemiológicos aproximadamente iguales. En otros trabajos como el de Olivares y Vallejo (1986) no encuentran que el sexo sea un determinante específico en la aparición de los T.O.C. y que las diferencias que puedan encontrarse se deberían más bien a factores externos.

Respecto al estado civil, obtenemos una preponderancia de pacientes solteros (89%). Para algunos autores la elevada incidencia de soltería no es un factor específico del T.O.C., comparado con otras enfermedades psiquiátricas (Rasmussen y Tusuang, 1984b; Coryell, 1981; Costa, 1971). Rachman y Hodgson (1980) establecen la diferencia entre los pacientes con T.O.C. la mayor parte del tiempo y todo el tiempo siendo éstos últimos los que presentarían una prevalencia mayor de soltería y una mala adaptación conyugal. En nuestro caso, considerando que la edad media de los pacientes es de 28.4, no podemos afirmar que la tasa de soltería de los pacientes difiera mucho de la población general (la edad media de los controles es de 25.8 y el 100% son solteros).

En cuanto al nivel socio-económico el 46 % tienen estudios universitarios y un 50 % medios. En 1971 Ballús considera que el T.O.C. es un trastorno que aparece en clases económicamente más altas; pero otros trabajos, como el de Williamson (1976), encuentran una incidencia más alta en clases socio-económicas más bajas.

No encontramos diferencias significativas en cuanto al consumo de alcohol entre el grupo control y los pacientes (tasas de consumo de alcohol de un 37 % y un 43 % respectivamente). Rieman y cols. (1992) no encuentran tasas de consumo de alcohol entre pacientes con T.O.C. superiores a la población general.

Co-morbilidad en el T.O.C.

La relación entre obsesiones, compulsiones y depresión ha sido objeto de numerosos estudios (Gittleson 1966; Videbach 1975; Welner y cols., 1976). Rasmussen y Tsuang (1986a) en su muestra de 100 pacientes diagnosticados de T.O.C., el 20 % negaron padecer una depresión al inicio del estudio, la mayoría refería que la depresión se había desarrollado después de la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos. En una minoría coincidían el inicio de la depresión y de los síntomas obsesivos. Los mismos autores (1986b) en una muestra de 44 pacientes, objetivaron que la mayoría de éstos tenían historia concomitante o previa de trastornos depresivos mayores u otros trastornos de ansiedad.

En nuestro caso el 33 % de los casos presenta una sintomatología depresiva asociada; estos datos coinciden con los de Rasmussen y Eisen (1992) que encuentran que casi una tercera parte de los pacientes con T.O.C. cumplen criterios DSM-III-r de depresión mayor.

En las escalas psicopatológicas los pacientes con T.O.C. y que cumplen criterios de depresión, presentaban puntuaciones mucho más elevadas en la escala de Hamilton para la ansiedad, de Hamilton para la depresión, de Montgomery-Asberg, en la subescala de melancolía de Beck, lo cual es natural. Además, presentaban diferencias estadísticamente significativas en la escala de Y-BOCS total, Y-BOCS para obsesiones e Y-BOCS para compulsiones. Los enfermos con T.O.C. que además están deprimidos tenían puntuaciones mucho más elevadas en la escala de valoración global NIMH. Es posible que los pacientes con T.O.C. acudan al médico en el momento en el que se deprimen, ya que es cuando empeora su sintomatología de forma más acusada. Kringlen (1965) encontró que el 17% de los pacientes con T.O.C. tenían al comienzo de su sintomatología, síntomas depresivos pero que estas cifras aumentaban hasta un 42% en el momento de la hospitalización. En cualquier caso, el grupo de T.O.C. con depresión muestra un grado de psicopatología mas elevado que el resto.

Los pacientes que tienen tics presentaban menores puntuaciones en todas las escalas de valoración psicopatológica que utilizamos siendo las diferencias casi estadísticamente significativas en la escala de Y-BOCS total y significativas en la escala de Y-BOCS para obsesiones. Subjetivamente estos pacientes se encontraban mejor y daban muy poca importancia a todos sus síntomas. Si en el T.O.C., hay una hiperactividad del cortex cingular o del estriado que activaría un circuito a través del pálido (Rapaport, 1989). Este circuito se activaría en ausencia de una motivación para realizar el acto y el comportamiento sería ejecutado de forma compulsiva, a menos que aparecieran tics.

Respuesta serotoninérgica en el T.O.C. frente a los controles.

Al emplear CMI intravenoso y medir las concentraciones plasmáticas de Prl, cortisol y ACTH, pretendemos determinar la influencia del estímulo serotoninérgico en dichas hormonas. En los estudios que emplean CMI de forma intravenosa en voluntarios sanos se obtienen incrementos de la Prl plasmático (Jones y cols., 1977; Laakmann y cols., 1984a; Schmauss y cols., 1981). El cortisol parece también estar influido por este estímulo (Chihara, 1976; Imuk, 1973; Laakmann, 1984, 1990; Plonk, 1974). En algunos estudios no parece estar mediada la secreción de cortisol por la 5-HT (Laakmann, 1986).

En nuestro trabajo medimos también la ACTH por ser la hormona de origen hipofisario, estimulante del cortisol a nivel periférico.

Hemos encontrado una respuesta aplanada en el test de la clomipramina en los pacientes respecto a los controles. Las tres hormonas que determinamos presentaron una respuesta disminuida al estímulo serotoninérgico (siendo las diferencias menos marcadas para la ACTH), si bien las diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes que cumplían criterio de T.O.C. no eran estadísticamente significativas.

El incremento máximo de la prolactina en controles es superior al de los pacientes aunque no lo es de forma estadísticamente significativa ($p=0.83$). El incremento máximo de cortisol es también superior en los controles, las diferencias en este caso son casi estadísticamente significativas ($p=0.1$). El incremento máximo de ACTH, por el contrario, es aproximadamente igual en pacientes y controles. El área bajo la curva de cortisol presenta diferencias estadísticamente significativas siendo superior en los controles ($p=0.004$).

Estos resultados coinciden con los obtenidos por López-Ibor (1.984) en depresión mayor, en jugadores patológicos (Moreno Oliver, 1.991) utilizando esta misma sonda neuroendocrina o con los obtenidos empleando como estímulo la fenfluramina en trastorno del control de los impulsos (Lana, 1990) y en trastornos afectivos (López-Ibor y cols., 1988); en estas investigaciones la respuesta de la prolactina es aplanada, reflejando una hipofunción serotoninérgica en este tipo de enfermos.

Por el contrario estos datos difieren de los de López-Ibor, Viñas y Saiz (1991) que encuentran una respuesta aumentada de la prolactina tras ser estimulada con CMI lo que les hizo suponer que los pacientes con T.O.C. presentan una hipersensibilidad al estímulo serotoninérgico y por tanto responden más a agentes que presentan esta acción. Zohar (1991) observa que el tratamiento crónico con CMI y fluoxetina se asocia con una disminución en la respuesta serotoninérgica lo que apoya la hipótesis de la existencia de una hipersensibilidad de alguna población de receptores serotoninérgicos en el T.O.C. y que por lo tanto la inducción de una hiposensibilidad de estos receptores podría ser el responsable del efecto antiobsesivo de estos agentes.

Bastani y cols. (1990) estudian las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina y la respuesta comportamental tras la administración oral de MK-212 (6-cloro-2-(1-piperazimil)-piperazina), un agonista serotoninérgico, y placebo en 17 pacientes con T.O.C. y 9 controles. Tanto la prolactina como la respuesta del cortisol a la administración oral de 20mgs de MK-212 era significativamente aplanada en los pacientes con T.O.C. comparado con los resultados obtenidos en los controles.

El test de clomipramina en los casos que cumplen criterios de depresión.

En nuestro trabajo, encontramos una respuesta aplanada en el test de la CMI en sujetos con T.O.C. y que cumplían criterios clínicos de depresión. La respuesta era mucho más aplanada que en los sujetos que padecían T.O.C. sin otra sintomatología asociada.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la concentración de ACTH en el minuto 15 post-infusión ($p=0.05$), las diferencias eran casi significativas en la concentración de ACTH en el minuto 30 y en el minuto 60 post-infusión.

El incremento máximo de Prl era mucho menor en los sujetos deprimidos ($p=0.09$), también lo era el incremento máximo de cortisol ($p=0.25$). El incremento máximo de ACTH en sujetos deprimidos era significativamente menor que en los que no lo estaban ($p=0.05$).

El área bajo la curva de prolactina, cortisol y ACTH también era mucho menor en los sujetos con depresión.

Los resultados biológicos observados en estos pacientes concuerdan con los obtenidos por Barcia Salorio (1977) con la reoencefalografía, que através de la medida de la impedancia cerebral llega a conclusiones en cuanto al flujo sanguíneo através de este órgano.

Los resultados biológicos observados en estos pacientes concuerdan con los obtenidos por López-Ibor (1988) mediante el empleo de fenfluramina, en los que diferentes subgrupos clínicos incluidos en el espectro afectivo que abarca desde los trastornos de ansiedad hasta

la depresión mayor con melancolía, encontrando una correlación entre los diagnósticos y la respuesta aplanada de la secreción de prolactina.

La cortisolemia basal en estos enfermos no difiere de los que no padecen sintomatología depresiva. Lo contrario sucede en un trabajo publicado por Lana (1991) en el que encuentra cifras de cortisolemia basal aumentada en enfermos depresivos, hecho descrito en situaciones de estrés crónico, que se acompañan de una menor capacidad de respuesta (secreción de cortisol) a las situaciones de estrés agudo.

El test de supresión con dexametasona puede ser un marcador biológico común entre el T.O.C. y los trastornos del humor. Los pacientes no supresores son aquéllos con puntuaciones más altas en las escalas de depresión (Insel y cols. 1982b; Insel y cols. 1984; Jenike 1986) considerándose que este test podría ser un marcador de depresión en pacientes con T.O.C. (Cottraux y cols. 1989).

Insel y cols. (1984) obtienen respuesta de GH al estímulo con clonidina parecidas a las obtenidas en pacientes deprimidos independientemente de que tuvieran o no una depresión secundaria.

Mirando los datos del coeficiente de correlación entre escalas psicopatológicas y respuestas al estímulo con clomipramina, el resultado es semejante. El cortisol y el ACTH basales (minuto 0) se correlacionan negativamente con las puntuaciones de la HDRS ($r = -0.5522$ y $r = -0.4782$ respectivamente) y la MADRS ($r = -0.5367$ y $r = -0.6358$ respectivamente) y el ACTH basal medio se correlaciona negativamente con la puntuación de la MADRS ($r = -$

0.5130), mientras que el ACTH a la hora de infusión se correlaciona negativamente con las puntuaciones de la HDRS ($r=-0.5058$) y la MADRS ($r=-0.5449$). También se correlaciona negativamente el área bajo la curva de ACTH con la puntuación de la MADRS ($r=-0.0510$).

He revisado los datos de la tesis de Viñas (1991) y comprobado que la hiperrespuesta de prolactina a clomipramina está presente en un subgrupo bien definido de casos, aquellos con puntuaciones bajas en la MADRS y con variaciones circadianas de la sintomatología y en los que tienen obsesiones de lavado. En nuestra muestra, el número de lavadores es muy escaso (3), lo cual podría ser una explicación para la discrepancia de los resultados.

Por otra parte, los efectos secundarios durante la infusión de clomipramina son mas frecuentes en los controles (86%) y en los T.O.C. sin co-morbilidad (75%) y menores en los T.O.C. con depresión (37.5%) y en los T.O.C. con tics (50%). Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas apuntan en el sentido de ciertos hallazgos del grupo de NIMH. Estas discrepancias apoyaría una de las hipótesis de esta investigación, aquella que insiste en la heterogeneidad del trastorno.

También hay que mencionar el papel de un aspecto metodológico. En el caso de Viñas se realizó sólo un test de clomipramina, mientras que en nuestro caso el test estuvo precedido 48 horas antes por la SPECT. Quiere esto decir que en nuestro caso se realizó en unas condiciones distintas de familiarización con la unidad, su personal, la canalización de una vena, etc. y hemos señalado como una de las características importantes del trastorno, ya descrita por Janet, es la dificultad para afrontar situaciones nuevas. Si esto es así en una subpoblación de obsesivos, los menos deprimidos y los que tienen mas obsesiones de lavado, es una hipótesis interesante digna de ser investigada en el futuro.

El test de clomipramina en los casos que tienen tics asociados.

Los pacientes con tics tienen en general unas respuestas al test de CMI menos aplanadas que los que no los tienen. También tienen menos efectos secundarios durante la infusión de clomipramina.

Aunque la respuesta de la prolactina es casi idéntica, la respuesta de cortisol existen diferencias estadísticamente significativas en la concentración en el minuto 60 y en el minuto 90 post-infusión y casi significativas en el minuto 30. El área bajo la curva de cortisol presenta diferencias casi estadísticamente significativas ($p=0.06$). El coeficiente de correlación con la escala de tics de Barret es significativo para el cortisol basal (minuto 0; $r=0.6167$), el cortisol en el minuto 90 ($r=0.7104$) y el área bajo la curva de cortisol ($r=0.5364$).

La respuesta del ACTH es estadísticamente significativa en el minuto 15, 30 y 60 y casi estadísticamente significativa en el minuto 0 y 90. Las diferencias en el área bajo la curva de ACTH son significativas ($p=0.01$). El incremento de ACTH también es significativo ($p=0.04$). Paralelamente, el coeficiente de correlación con la escala de tics de Barret es significativo para el ACTH a los 30 ($r=0.4504$), 60 ($r=0.6514$) y 90 ($r=0.6418$), el incremento máximo de ACTH ($r=0.4542$) y el área bajo la curva de ACTH ($r=0.5482$).

En estos pacientes es posible que exista una hiperrespuesta serotoninérgica al estímulo de la CMI, que actuaría bloqueando la potenciación de la 5-HT de las neuronas estriatales al desensibilizar los receptores de 5-HT. Apoyando este modelo Zoar (1988), encuentra un

empeoramiento en los pacientes con T.O.C. tras la administración de m-CPP, metabolito de la trazodona, y agonista serotoninérgico del receptor post-sináptico (Mueller y cols. 1.985). Por otra parte, la inyección local de 5-HT y/o agonistas del glutamato dentro del núcleo caudado ventromedial o del núcleo accumbens provoca comportamientos vacíos u otros actos motores estereotipados.

Gravedad de la sintomatología obsesiva.

La puntuación total de las escalas utilizadas para medir las obsesiones y compulsiones permite explorar las relaciones entre la intensidad del cuadro obsesivo y los hallazgos en el test neuroendocrino.

En general cabe decir que a mayor gravedad (medida por la puntuación en la escala NIMH) se observa una concentración basal de prolactina mas elevada ($r=0.4803$) y una mayor respuesta (área bajo la curva de Prl y puntuación en el NIMH, $r=0.5030$).

Aunque no han aparecido diferencias estadísticamente significativas para las concentraciones de cortisol, en el caso del ACTH todas apuntan a que a una mayor gravedad una menor concentración basal o respuesta. Los valores son estadísticamente significativos en el caso de la puntuación de obsesiones de la YBOCS (ACTH minuto 0: $r=-0.5944$; ACTH 15: $r=-0.5918$; ACTH 30: $r=-0.5424$; ACTH 60: $r=-0.6023$; ACTH 90: $r=-0.4865$ y área bajo la curva de ACTH: $r=-0.6481$) y de la puntuación de compulsiones de la YBOCS (ACTH 15: $r=-0.4528$; ACTH 60: $r=-0.4865$; ACTH 90: $r=-0.4823$)

Flujo sanguíneo cerebral: T.O.C. comparados con los controles.

En el análisis estadístico no encontramos diferencias estadísticamente significativas en casi ningún área de interés que seleccionamos, sólo encontramos diferencias significativas en el hipocampo izquierdo siendo la captación de los controles inferior a la de los casos ($p=0.04$).

Globalmente tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo la captación era superior en los casos que en los controles, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Baxter (1988) utilizando la tomografía por emisión de positrones encuentra un aumento del metabolismo de glucosa en pacientes con T.O.C. de forma significativa en los hemisferios suprasensoriales, en las cabezas del núcleo caudado y las circunvoluciones orbitales derecha e izquierda, comparándolo con un grupo control de sujetos sanos. Precisamente la dopamina y la 5-HT, los dos neurotransmisores implicados en el T.O.C., están presentes en cantidades significativas en el núcleo caudado y en el área orbital del córtex prefrontal.

En nuestro trabajo no encontramos que estas diferencias fueran significativas. Esto contrasta con los resultados de Rubin y cols. (1992) que encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles, comparando porcentaje de flujo respecto cerebelo ipsilateral en las siguientes regiones: el porcentaje es mayor en los pacientes con T.O.C. para el cortex parietal superior y orbitofrontal bilateralmente, y en el cortex posterofrontal izquierdo con disminución de la captación de HMPAO en la cabeza del caudado. Sin embargo, en este trabajo la definición de la regiones de interés es diferente; ya que divide el hemisferio en 4

regiones mientras que nosotros nos adaptamos al contorno anatómico de las áreas que seleccionamos. Este hecho es importante para explicar las diferencias entre los dos estudios, porque al compararse semicuantitativamente en la SPECT, los valores de una región de interés con los del hemisferio cerebeloso ipsilateral, la definición de regiones mayores puede enmascarar diferencias reales en regiones pequeñas como la orbitofrontal o la cabeza del caudado, por incluir en estas áreas porciones de tejido sano.

Adams y cols. (1993) estudian mediante SPECT con HMPAO-TC99m una muestra de 11 pacientes encontrando que 8 de los 11 presentan una perfusión asimétrica en los ganglios de la base, seis de ellos en el lado izquierdo. Nosotros también encontramos diferencias en los ganglios de la base izquierda, con una captación disminuída en los pacientes que se aproxima a lo casi estadísticamente significativo, aproximándonos a este trabajo.

Flujo sanguíneo cerebral: T.O.C. sin y con depresión.

Los enfermos que presentaban sintomatología depresiva asociada al T.O.C. tenían diferencias estadísticamente significativas en la captación de varias áreas; que para el hemisferio derecho son: ganglios de la base, lóbulo parietal, cíngulo, hipocampo, región supraorbitaria y tálamo; y para el caso del hemisferio izquierdo son: los ganglios de la base, el lóbulo parietal, el lóbulo frontal, el cíngulo y la región supraorbitaria. Todas estas zonas presentan captaciones disminuídas en los pacientes que cumplen criterios de depresión.

Las diferencias son casi significativas en la zona prefrontal bilateral en el temporal izquierdo en el hipocampo izquierdo y en el tálamo izquierdo, con captaciones también inferiores en

los enfermos deprimidos.

Los coeficientes de correlación con las escalas de medida de la depresión fueron estadísticamente significativos para lóbulo parietal (HDRS: $r=-0.4944$ y subescala de melancolía de Beck; $r=-0.5867$) y el cíngulo (HDRS: $r=-0.5232$, subescala de melancolía de Beck; $r=-0.6282$ y MADRS: $r=-0.4927$) en el lado izquierdo.

Baxter (1987), empleando la tomografía de emisión de positrones (PET) y con el método de la fluorodeoxiglucosa (^{18}F) estudia el metabolismo cerebral en pacientes con T.O.C. y con depresión unipolar, encontrando que en los pacientes con T.O.C. las tasas de metabolismo estaban significativamente aumentadas en la circunvolución orbital izquierda y bilateralmente en el núcleo caudado en comparación con controles y con pacientes con depresión unipolar. La circunvolución orbital derecha mostraba una cierta tendencia a presentar un incremento del metabolismo. La tasa de metabolismo en la circunvolución orbital izquierda en relación al hemisferio del mismo lado estaba significativamente aumentada y permanecía elevada incluso tras el tratamiento eficaz. La proporción de metabolismo caudado/hemisferio se incrementaba uniforme y significativamente de forma bilateral con la mejoría de los síntomas tras el tratamiento farmacológico. Esta proporción no se incrementaba en los pacientes que no respondían al tratamiento. Los lóbulos frontales tienen íntimas conexiones con los sistemas estriatal y límbico más arcaicos filogenéticamente y están implicados en la regulación de la atención dirigida, la secuencia de respuestas motoras y cognitivas, control y desviación de estímulos que interfieran, comportamiento socializado y en la autoconciencia y conocimiento.

Nosotros utilizando la SPECT encontramos también que la tasa de metabolismo de glucosa es superior en las áreas antes citadas en los pacientes con T.O.C. y en los controles respecto a los pacientes con criterios diagnósticos de depresión.

Flujo sanguíneo cerebral: T.O.C. sin y con tics.

En el análisis estadístico de las áreas de interés en los pacientes con T.O.C. que además presentaban tics encontramos diferencias estadísticamente significativas en el hipocampo izquierdo y en el derecho frente a los controles. Las diferencias eran casi significativas en los ganglios de la base derechos e izquierdos.

Las diferencias eran significativas en la corteza orbitofrontal derecha e izquierda, en el cíngulo izquierdo y casi significativas en el cíngulo derecho, tálamo derecho y lóbulo frontal derecho en los pacientes que tenían tics frente a los pacientes que no los tenían.

Un coeficiente de correlación con la escalas de medida de tics de Yale fue estadísticamente significativo, el del cíngulo izquierdo ($r=0.5372$).

Los pacientes con tics presentaban tasas de hipermetabolismo en las zonas citadas.

Para Rapoport y cols. (1989), el aparato sensorial transmite la información a la corteza y de aquí al estriado. Si el estímulo armoniza con una representación almacenada en el estriado, sus células empiezan a descargar y, de este modo, inhiben a las células del pálido que proyectan al tálamo, si existe una entrada sensorial al estriado se produce una descarga

que se transmitirá a las células del pálido. La supresión de la entrada inhibitoria al tálamo libera los circuitos tálamocorticales lo que permite la respuesta comportamental normal.

Existe un grupo convergente que se origina de la corteza cingular anterior, transmite al mismo grupo celular del pálido pero a través de un grupo celular distinto a las neuronas estriatales. Este circuito provee una señal siempre que el animal tiene que realizar un acto debido exclusivamente a una motivación interna. Si las señales desde la corteza cingular al estriado convergen en el mismo grupo celular del pálido, entonces la activación del cortex cingular servirá para liberar el comportamiento sin un estímulo sensorial apropiado. Por ejemplo en aquellos pacientes que presentan compulsiones de lavado de manos se estimula este circuito en ausencia de ninguna entrada sensorial que indique suciedad. Lo mismo podría suceder con la aparición de los tics; en que una hiperactividad del corte cingular o del estriado activaría este circuito y determinaría la aparición de los movimientos motores involuntarios.

Cummings y cols. (1.992) consideran que el circuito frontal-caudado-pálido juega un importante papel en la aparición de los síntomas del T.O.C., y lo relaciona con el comportamiento estereotipado complejo egodistónico y conductas repetitivas del T.O.C.

Gravedad de la sintomatología obsesiva.

La puntuación total de las escalas utilizadas para medir las obsesiones y compulsiones permite explora las relaciones entre la intensidad del cuadro obsesivo y los hallazgos en el flujo cerebral.

En general cabe decir que a mayor gravedad menor flujo sanguíneo cerebral. Esto ha sido estadísticamente significativo para la puntuación total de la Y-BOCS (ganglios de la base derechos: $r=-0.4274$; ganglios de la base izquierdos: $r=-0.5457$; frontal izquierdo: $r=-0.4910$; parietal derecho: $r=-0.4899$, parietal izquierdo: $r=-0.6243$, cíngulo derecho: $r=-0.5028$, cíngulo izquierdo: $r=-0.6663$; corteza orbitofrontal derecha: $r=-0.6295$; corteza orbitofrontal izquierda: $r=-0.5899$ y tálamo derecho: $r=-0.5635$), para la puntuación de obsesiones de la Y-BOCS (parietal izquierdo: $r=-0.4537$, cíngulo izquierdo: $r=-0.5552$ y tálamo derecho: $r=-0.4411$), para la puntuación de compulsiones de la Y-BOCS (prefrontal: $r=-0.4798$; ganglios de la base derechos: $r=-0.4692$; ganglios de la base izquierdos: $r=-0.5412$; frontal izquierdo: $r=-0.5571$; parietal derecho: $r=-0.5596$, parietal izquierdo: $r=-0.6253$, cíngulo derecho: $r=-0.5345$, cíngulo izquierdo: $r=-0.6125$; temporal derecho: $r=-0.4871$; corteza orbitofrontal derecha: $r=-0.6817$; corteza orbitofrontal izquierda: $r=-0.6674$; tálamo derecho: $r=-0.5399$ y corte inferior de los hemisferios: $r=-0.5861$) y para la NIMH (cíngulo izquierdo: $r=-0.4953$ y corte superior de los hemisferios: $r=-0.5861$).

Correlaciones entre la prueba neuroendocrina y la captación de radioligando en el SPECT.

Sin dejar de considerar la salvedad hecha mas arriba sobre la prudencia de interpretar resultados de metodologías que tiene grandes limitaciones no deja de sorprender el hecho que incrementos en la concentración de ACTH basal y tras el estímulo con CMI y de cortisol en estas últimas circunstancias, se correlacionen con aumentos de la captación en áreas muy concretas y vecinas entre si y del hemisferio izquierdo: la corteza prefrontal (aunque es un área en el plano frontal), la corteza orbitofrontal y la del cíngulo. Cabría interpretar que el

estado de estrés asociado a la sintomatología obsesiva es paralelo a la hiperfunción de las áreas corticales mencionadas, lo que supondría un aumento de la actividad exploratoria de la corteza orbitofrontal y prefrontal.

VERIFICACION DE LAS HIPOTESIS FORMULADAS.

- 1) *Los trastornos obsesivo-compulsivos presentan alteraciones serotoninérgicas diagnosticables en la clínica mediante un test de estimulación neuroendocrina.*

El test de la clomipramina se ha mostrado relativamente eficaz para diferenciar a los casos de los controles. Aquellos presentan en general respuestas aplanadas que sugieren la presencia de un hipofunción serotoninérgica.

- 2) *Los trastornos obsesivo-compulsivos presentan alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, diagnosticables en la clínica mediante una SPECT.*

Aunque en general la captación de radioligando fué superior en los casos que en los controles que en los casos en ambos hemisferios la única diferencia estadísticamente significativa apare sobre el cíngulo izquierdo, que se encuentra hiperactivo en los enfermos obsesivos.

- 3) *La co-morbilidad que es tan característica de los trastornos obsesivo-compulsivos altera de una manera muy significativa los hallazgos que se mencionan en 1) y 2).*

Efectivamente así es. Incluso, de la revisión de la bibliografía y de nuestros hallazgos se deduce la necesidad de distinguir en los obsesivos, del mismo modo que Bleuler hizo con la esquizofrenia, unos síntomas primarios (que irían en el sentido de la incapacidad de afrontar estímulos nuevos, de distinguir lo relevante de lo irrelevante),

de síntomas secundarios como serían la ansiedad y la depresión. La presencia de una co-morbilidad más específica, tal y como la asociación con tics, complica esta tarea.

- 4) *De acuerdo con esto, la presencia de una depresión clínicamente significativa hace que los hallazgos en tests neuroendocrinos se asemejen a los de enfermos deprimidos primarios.*

En nuestro caso así ha sido.

- 5) *De acuerdo con esto, la presencia de una depresión clínicamente significativa hace que los hallazgos en la SPECT esten artefactados por la presencia concomitante de las anomalías del cuadro depresivo.*

En nuestro caso así es, ya que los enfermos con depresión clínicamente significativa muestran una reducción considerable de la captación de radioligando en amplias zonas de ambos hemisferios.

- 6) *De acuerdo con esto, la presencia de tics motores clínicamente significativos hace que los hallazgos en tests neuroendocrinos sean diferentes a los de los trastornos obsesivo-compulsivos sin co-morbilidad neurológica.*

Efectivamente así es, lo que plantea la necesidad de considerar diversos subgrupos de trastornos obsesivo-compulsivos.

-
- 7) *De acuerdo con ésto, la presencia de tics motores clínicamente significativos hace que los hallazgos en la SPECT estén artefactados por la presencia concomitante de alteraciones de estructuras de los ganglios de la base.*

Efectivamente, los enfermos obsesivo con tics asociados presentan una hiperactividad en determinadas zonas (corteza orbitofrontal en ambos lados, cíngulo izquierdo y posiblemente otras) en comparación con los controles.

- 8) *Pueden establecerse correlaciones entre los hallazgos en pruebas neuroendocrinas y los de las pruebas de imagen cerebral.*

En efecto, existe tal correlación, que ha de tomarse con prudencia por la limitaciones de los métodos, y que se manifiesta por un aumento de la concentración de ACTH y en menor medida del cortisol asociado a una hiperfunción de la corteza de cíngulo y orbitofrontal izquierdas y prefrontal.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

- 1) El test de clomipramina utilizado como un estímulo para medir indirectamente la respuesta serotoninérgica permite poner de manifiesto muy pocas diferencias estadísticamente significativas entre enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo y los controles.
- 1a) La respuesta de la prolactina en los enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo es más aplanada que en los controles tras ser estimulados con clomipramina, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.
- 1b) La respuesta del cortisol en el test de clomipramina en los enfermos es más aplanada que en los sujetos control, si bien las diferencias son significativas desde el punto de vista estadístico sólo para los valores en el minuto 90 tras la infusión de clomipramina y para el área bajo la curva.
- 1c) La respuesta de la ACTH en el test de clomipramina es, de forma no estadísticamente significativa, más aplanada en los individuos con trastorno obsesivo-compulsivo que en el grupo control.
- 2) El test de clomipramina utilizado como un estímulo para medir indirectamente la respuesta serotoninérgica permite poner de manifiesto alguna diferencia entre enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo con sintomatología depresiva asociada, enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo sin dichos síntomas y los controles.

-
- 2a) Los enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo que presentan sintomatología depresiva asociada tienen respuestas de prolactina más aplanadas en el test de clomipramina que los que padecen un trastorno obsesivo-compulsivo sin dicha sintomatología y que los controles, siendo éstas diferencias no estadísticamente significativas.
- 2b) Los enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo y síntomas depresivos tienen una respuesta de cortisol en el test de clomipramina más aplanada que los que no padecen esta sintomatología acompañante y respecto al grupo control, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.
- 2c) Los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo y síntomas depresivos tienen una respuesta de ACTH más aplanada en el test de clomipramina respecto al grupo de enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo que no padece esta sintomatología y al grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- 3) El test de clomipramina utilizado como un estímulo para medir indirectamente la respuesta serotoninérgica permite poner de manifiesto diferencias entre enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo con tics asociados, enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo sin dichos síntomas motores y los controles.
- 3a) La respuesta de prolactina en el test de clomipramina en los pacientes que tienen tics es relativamente más aplanada que en los que no tienen tics, si bien no es estadísticamente significativa.

-
- 3b) Los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo que presentan tics tienen una hiperrespuesta al estímulo con clomipramina en cuanto a la concentración de cortisol, respecto a los que no los presentan.
- 3c) Los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo y tics asociados presentan una hiperrespuesta estadísticamente significativa en la concentración de ACTH en el test de la clomipramina, siendo esta respuesta más precoz y más acusada que para el cortisol.
- 4) La clomipramina en dosis de 12.5 mgs administrada en solución de 100cc de suero salino es suficiente como para establecer diferencias según la comorbilidad que presenten los individuos con un trastorno obsesivo-compulsivo.
- 5) La determinación de la concentración de ACTH, como hormona de estrés que se altera tras ser estimulada con clomipramina, parece ser más sensible que la determinación de prolactina.
- 6) Utilizando el SPECT como técnica de neuroimagen que mide el flujo sanguíneo cerebral, se obtienen diferencias entre los individuos que padecen un trastorno obsesivo-compulsivo y un grupo control de sujetos sanos.
- 6a) Los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo presentan una hipercaptación en los ganglios de la base izquierdos y en el hipocampo izquierdo.

- 6b) Los enfermos obsesivo-compulsivos que presentan sintomatología depresiva asociada presentan captaciones disminuídas en casi todas las regiones cerebrales que estudiamos, siendo estas diferencias más llamativas en: los ganglios de la base derechos, en los ganglios de la base izquierdos, en ambos lóbulos parietales, en el cíngulo derecho y en el izquierdo, en la corteza orbitofrontal bilateralmente y en ambos tálamos, si bien, el derecho tiene captaciones mucho más disminuídas. La sintomatología depresiva que presenta estos enfermos puede por lo tanto artefactar las determinaciones del flujo cerebral en los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo.
- 6c) Los enfermos obsesivo-compulsivos que presentan tics tienen una hipercaptación en ambas regiones cingulares (de forma más acusada en el lado izquierdo), en la corteza orbitofrontal bilateralmente y en el lóbulo frontal izquierdo.
- 7) Existe una correlación entre la gravedad de la sintomatología obsesiva y el flujo sanguíneo cerebral, de tal manera que los que puntúan más alto en la escala de YBOCS tienen un menor flujo cerebral. Quizá esto puede ser debido a que en nuestro grupo éstos enfermos son los que presentaban sintomatología depresiva asociada.
- 7a) La escala de YBOCS se correlaciona negativamente con el flujo cerebral en los ganglios de la base izquierdos, ambos lóbulos parietales, corteza orbitofrontal de ambos hemisferios, ambas regiones cingulares y el tálamo derecho.
- 7b) La escala de YBOCS para obsesiones se correlaciona negativamente con todos los

valores obtenidos en la curva de ACTH y con el área bajo la curva de ACTH. Los enfermos que presentaban una puntuación más elevada en esta escala presentaban una respuesta de ACTH más aplanada.

- 7c) La escala de YBOCS para obsesiones se correlaciona negativamente con el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo parietal izquierdo, con el cíngulo izquierdo y con el tálamo derecho.
- 7d) La escala de YBOCS para compulsiones se correlaciona negativamente con la concentración de ACTH en el minuto 15, 60 y 90 postinfusión.
- 7e) La escala de YBOCS para compulsiones se correlaciona negativamente con el flujo cerebral en la región prefrontal, ambos ganglios de la base, lóbulo frontal izquierdo, ambos lóbulos parietales, ambas regiones cingulares, en el lóbulo temporal derecho, en la corteza orbitofrontal de ambos hemisferios y en el tálamo derecho.
- 8) La presencia de ansiedad, medida mediante la escala para la ansiedad de Hamilton modifica los hallazgos del test de la clomipramina y los de la SPECT.
- 8a) Los pacientes que presentaban puntuaciones más elevadas en la escala de Hamilton para la ansiedad presentaban cifras de cortisol y ACTH (sobre todo en el minuto basal 0 y en el minuto 60 postinfusión) inferiores a los que no presentaban sintomatología ansiosa.

-
- 8b) Los pacientes con puntuaciones más elevadas en la escala de Hamilton para la ansiedad tenían un flujo cerebral disminuido en diferentes regiones: ganglios de la base en ambos lados, corteza orbitofrontal de ambos hemisferios, lóbulo parietal izquierdo, lóbulo temporal izquierdo, cíngulo izquierdo y en el tálamo derecho.
- 8c) Las conclusiones 8b y 8c pueden deberse a que en nuestro caso, los enfermos con puntuaciones más elevadas en la escala de ansiedad de Hamilton eran los que presentaban sintomatología depresiva asociada o a que la ansiedad que presentan los enfermos con un trastorno obsesivo-compulsivo sería diferente a la que evalúa la escala de Hamilton.
- 9) La presencia de depresión, medida mediante la escala para la depresión de Hamilton, su subescala de melancolía y la escala para la depresión de Montgomery y Asberg, modifica los hallazgos del test de la clomipramina y los de la SPECT.
- 9a) La escala de Hamilton para la depresión se correlacionaba negativamente con la concentración basal de cortisol y con la concentración de ACTH basal y en el minuto 60 post-infusión. Los enfermos que puntúan más en esta escala presentan respuestas de cortisol y ACTH mas bajas en el test de clomipramina.
- 9b) La escala de Hamilton para la depresión se correlaciona negativamente con el flujo sanguíneo del lóbulo parietal y con la región cingular izquierda.
- 9c) La escala de Montgomery-Asberg se correlaciona negativamente con la concentracion

basal de cortisol, de ACTH, con la concentración de ACTH en el minuto 60 post-infusión y con el área bajo la curva de ACTH.

- 9d) La escala de Montgomery-Asberg se correlaciona negativamente con la región del cíngulo izquierdo.
- 9e) La escala de valoración global de sintomatología obsesiva se correlaciona positivamente con la concentración basal de prolactina y con el área bajo la curva de prolactina.
- 10) La escala de impulsividad de Barrat, en nuestra muestra se correlaciona con la concentración de Prolactina en el minuto 90 post-infusión.
- 11) Los pacientes que puntuaban en la escala de tics de Yale tenían cifras más elevadas de cortisol basal, cortisol en el minuto 90 post-infusión, en el área bajo la curva de cortisol, ACTH en el minuto 30, 60 y 90 post-infusión, en el incremento máximo de ACTH y en el área bajo la curva de ACTH. Estos enfermos que presentan tics tienen una hiperrespuesta al estímulo con clomipramina.
- 11b) La escala de tics de Yale se correlaciona positivamente con el flujo en la región cingular izquierda.
- 12) La escala de signos neurológicos menores se correlaciona positivamente con la totalidad de la curva de ACTH y cortisol. Los pacientes que presentan signos

neurológicos menores tienen una hiperrespuesta serotoninérgica.

- 13) A mayores concentraciones de ACTH en diferentes momentos del test de la clomipramina existe un flujo aumentado en diferentes regiones cerebrales. El interés de esta correlación estriba en la posibilidad de identificar una disfunción cerebral con la de un neurotransmisor en concreto.
- 14) La integración de los datos obtenidos de las técnicas de funcionales de imagen con los datos obtenidos en el test de clomipramina, con los conocimientos sobre la distribución y fisiología de los receptores serotoninérgicos, sugiere la existencia de un circuito reverberante en el un trastorno obsesivo-compulsivo, con una función alterada en los receptores de la serotonina. Las estructuras implicadas serían los ganglios de la base y el área orbitofrontal y el cíngulo.

Otra posible explicación de los posibles mecanismos cerebrales implicados en el un trastorno obsesivo-compulsivo sería que el estrés asociado a la sintomatología obsesiva es paralelo a la hiperfunción en las áreas corticales mencionada arriba, lo que supondría un aumento en la actividad exploratoria de la corteza orbitofrontal y prefrontal.

- 15) El uso de técnicas funcionales de imagen cerebral junto con test neuroendocrinos son de gran utilidad en la comprensión de los mecanismos cerebrales subyacentes en los trastornos obsesivo-compulsivos.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

Adams BL; Warneke LB; McEwan AJ; Fraser BA
Single photon emission computerized tomography in obsessive compulsive disorder: a preliminary study.

J Psychiatry Neurosci. 1993 18(3). 109-12.

Alavi A., Hirsch L.J.

Studies of central nervous system disorders with single photon emission tomography: evolution over the past 2 decades.

Seminar in Nuclear Medicine, volXXI, N°1, 1991: 58-81.

Alexander G, De Long M, Strick P. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex.

Annu Rev Neurosci 9: 357-381, 1986.

Allikmets LH.

Cholinergic Mechanism in Aggressive Behavior.

Med Biol 28: 326-337, 1974.

Allsopp M, Verduyn C.

A Follow-up of Adolescents with Obsessive-compulsive Disorder. Brit J Psychiatry 154: 829-834, 1988.

Altemus M; Pigott T; L'Heureux F; Davis CL; Rubinow DR; Murphy DL; Gold PW
CSF somatostatin in obsessive-compulsive disorder.

Am J Psychiatry. 1993. 150(3). 460-4.

American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-I), Primera Edición.

Washington Dc, American Psychiatric Press, 1952.

American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-II), Segunda Edición.

Washington Dc, American Psychiatric Press, 1969.

American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-III), Tercera Edición.

Washington Dc, American Psychiatric Press, 1980.

American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (Dsm-IIIr), Tercera Edición Revisada.

Washington Dc, American Psychiatric Press, 1987.

Ananth J, Pecknold Jc, Van Der Steen N, Engelsman F.

Double-blind Comparative Study of Chlorimipramine in Obsessive Neurosis.

Current Therapeutic Research, 25, N°6: 703-709, 1979.

Ananth J, Pecknold J, Van Den Steen N, Engelsmann F.
Double-blind Comparative Study of Clomipramine and Amitriptyline in Obsessive Neurosis.
Progress in Neuropsychopharmacology, 5: 257-262, 1981.

Angst J

Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression. SB:M
Int Clin Psychopharmacol. 1993. 8 Suppl 1, 21-5.

Arora RC, Meltzer HY.

Serotonergic Measures in the Brains of Suicide Victims: 5-HT₂ Binding Sites in the Frontal Cortex of Suicide Victims and Control Subjects.
Am J Psychiatry 146: 730-736, 1989.

Åsberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Träskman-Bendz, L.
CSF Monoamine Metabolites in Melancholia.
Acta Psychiatrica Scand. 69: 201-209, 1984a.

Åsberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G.
A Comprehensive Psychopathological Rating Scale.
Acta Psychiatry Scand (Suppl 271): 4-11, 1978.

Åsberg M, Norstrom P, Träskman-Bendz L.
Cerebrospinal Fluid Studies in Suicide.
Ann Ny Sci. 487: 243-255, 1986.

Åsberg, M., Träskman, L. & Thoren, P. (1976a)
5-HIAA in the Cerebro-Spinal Fluid - a Biochemical Suicide Predictor?
Archives of General Psychiatry, 33, 1193-1197.

Åsberg, M. & Bertilsson, L. (1979)
Serotonin in Depressive Illness - Studies of CSF 5-HIAA.
In Neuropsychopharmacology (Ed. B. Saletu) Pergamon Press, Oxford.

Åsberg, M., Edman, G. Rydin, E., Schalling, D., Träskman-Bendz, L. & Wagner, a. (1984a)
Biological Correlates of Suicidal Behaviour.
Clinical Neuropharmacology, 7, Suppl. 1, 758-759.

Ayuso Gutierrez JL, Ayuso Mateos LJ,
Actividad Serotoninérgica Y Trastornos De Angustia.
An Psiquiatría 5, N°1: 13-19, 1989.

Ayuso Gutierrez JL.

Estudio Psicopatológico De La Agresividad Mediante Las Técnicas Proyectivas.
Comunicación a La Real Academia Nacional De Medicina. Tomo Xci: 1-47, 1974.

Azari NP; Pietrini P; Horwitz B; Pettigrew KD; Leonard HL; Rapoport JL; Schapiro MB;
Swedo SE

Individual differences in cerebral metabolic patterns during pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: a multiple regression/discriminant analysis of positron emission tomographic data.

Biol Psychiatry. 1993. 34(11). P 798-809.

Backstrom CT, McNeilly As, Leask RM.

Pulsatile Secretion of Lh, Fsh, Prolactin, Estradiol and Progesterone During the Human Menstrual Cycle.

Clin. Endocrinol. 17: 29-42, 1982.

Baer L; Rauch SL; Jenike MA; Cassem NH; Ballantine HT; Manzo PA; Martuza RL

Cingulotomy in a case of concomitant obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome [letter]

Arch Gen Psychiatry. 1994. 51(1). P 73-4.

Ballus C.

Etiología y Patogenia. En: Patología Obsesiva.

XI Congreso Nacional De Neuropsiquiatría. Málaga, 1971.

Banki CM, Molnar G. Cerebrospinal Fluid 5-hydroxyindoleacetic Acid an Index of Central Serotonergic Processes.

Psychiatric Research 5: 23-32, 1981a.

Banki CM, Molnar G, Votnik M.

Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites, Tryptophan and Clinical Parameters in Depression. Part 2: Psychological Symptoms.

Journal of Affective Disorders 3: 91-99, 1981b.

Banki CM.

Factors Influencing Monoamine Metabolites and Tryptophan in Patients with Alcohol Dependence.

J. Neural Transmission 50: 89-101. 1981d.

Banki CM, Arato M.

Amine Metabolites and Neuroendocrine Responses Related to Depression and Suicide.

Journal of Affective Disorders 5: 223-232, 1983.

Banki, C.M, Arato, M., Papp, Z. & Kurcz, M. (1984)

Biochemical Markers in Suicidal Patients.

Journal of Affective Disorders 6, 341-350.

Banki, C.M, Molnar, G. & Vojnik, M. (1981b)

Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites, Tryptophan and Clinical Parameters in Depression. Part 2: Psychopathological Symptoms.

Journal of Affective Disorders 3, 91-99.

Banki, C.M & Molnar, G. (1981a)

Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxy-Indole-Acetic Acid as an Index of Central Serotonergic

Processes.

Psychiatric Research, 5, 23-32.

Banki, C.M & Arato, M. (1983)

Amine Metabolites and Neuro-Endocrine Responses Related to Depression and Suicide.

Journal of Affective Disorders, 5, 223-232.

Barcia Salorio, D.

Alteraciones de la hemodinamia cerebral en los estados depresivos.

En: Las Depresiones, pags. 141-155. J.J. López-Ibor Aliño (Ed.)

Toray. Barcelona, 1977.

Bastani B, Nash F, Meltzer HY.

Prolactin and Cortisol Responses to Mk-212, a Serotonin Agonist, in Obsessive-compulsive Disorder.

Arch Gen Psychiatry 47: 833-839, 1990.

Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM.

Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression.

Arch Gen Psychiatry 46: 243-250, 1989.

Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl J.J., Guze BH, Fairbanks L. Cerebral Glucose Metabolic Rates in Nondepressed Patients with Obsessive-compulsive Disorder.

Am J Psychiatry 145: 1560-1563, 1988.

Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH, Bergman K, Szuba MP.

Pet Imaging in Obsessive-compulsive Disorder with and Without Depression.

J Clin Psychiatry 51 (4, Suppl): 61-69, 1990b.

Baxter LR.

Brain Imaging as a Tool in Establishing a Theory of Brain Pathology in Obsessive-compulsive Disorder.

J Clin Psychiatry 51 (Suppl): 22-26, 1990a.

Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders: Studies with Positron Emission Tomography and 18 F-fluorodeoxyglucose.

Arch Gen Psychiatry 42: 441-447, 1985a.

Baxter LR, Thompson JM, Schwartz JM, Guze BH, Phelps ME, Mazziotta JC, Selin CE, Moss L.

Trazodone Treatment Response in Obsessive-compulsive Disorder-correlated with Shifts in Glucose Metabolism in the Caudate Nuclei.

Psychopathology 20 (Suppl 1). 114-122, 1987b.

Baxter LR.

Two Cases of Obsessive-compulsive Disorder with Depression Responsive to Trazodone. *The Journal of Nervous and Mental Disease*: 173, N°7: 432-433, 1985b.

Baxter LR, Phelps MR, Mazziota JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE.
Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-compulsive Disorder: a Comparison with Rates in Unipolar Depression and in Normal Controls.
Arch Gen Psychiatry 44: 211-219, 1987a.

Beck-Peccoz P, Fernari C, Rondena M.
Failure of Oral 5-hydroxytryptophan Administration to Effect Prolactin Secretion in Man.
Horm Res 7: 303-307, 1976.

Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK.
Further Observations of Evoked Potentials in Obsessional Patients.
Brit J Psychiatry 142: 605-609, 1983.

Beech HR, Pergault J.
Toward a Theory of Obsessional Disorder. En: Hr Beech (Ed.). *Obsessional States*. Harper & Row. Nueva York, 1974.

Behar DM, Fedio F.
Quantitative Analysis of Interictal Behavior in Temporal Lobe Epilepsy.
Arch Neurol 34: 454-467, 1977.

Behar DM, Rapoport JL, Berg CJ, Denkla MB, Mann L, Cox C, Fedio P, Zahn T, Wolfman MG.
Computerized Tomography and Neuropsychological Test Measures in Adolescents with Obsessive-compulsive Disorder.
Am J Psychiatry 141: 363-369, 1984.

Benkelfat CH, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM.
Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-compulsive Disorder, Patients Treated with Clorimipramine.
Arch Gen Psychiatry 47: 840-848, 1990.

Benkelfat CH, Murphy DL, Zohar J, Groser G, Insel TR.
Clomipramine in Obsessive-compulsive Disorder, Further Evidence for a Serotonergic Mechanism of Action.
Arch Gen Psychiatry 46: 23-28, 1989.

Benker G, Jaspers C, Hausler G, Reinwein D.
Control of Prolactin Secretion.
Klin Wochenschr 68: 1157-1167, 1990.

Berrios GE.
Historia De Los Trastornos Obsesivos.
En: *Estados Obsesivos*. Vallejo Ruiloba J (Ed). Salvat. Barcelona, 1986.

Besson MJ.

Sistemas Noradrenérgicos Y Serotonérgicos Centrales.
Confrontaciones Psiquiátricas 19 (1): 11-75, 1983.

Bick PA, Hackett E.

Sertraline Is Effective in Obsessive-compulsive Disorder.
Excerpta Médica. International Congress Series 899. 8º Congreso Mundial De Psiquiatría.
Atenas, 12-19 Octubre, 1989.

Bland RC, Newman SC, Orn H.

Period Prevalence of Psiquiatric Disorders in Edmonton.
Acta Psychiatrica Scand 77 (suppl 338): 33-42, 1988b.

Bland RC, Orn H, Newman SC.

Lifetime Prevalence of Psychiatric Disorders in Edmonton.
Acta Psychiatric Scand 77 (Suppl 338): 24-32, 1988a.

Brewerton TD; Flament MF; Rapoport JL; Murphy DL

Seasonal effects on platelet 5-HT content in patients with OCD and controls [letter; comment]
Arch Gen Psychiatry. 1993. 50(5). P 409.

Brickner RM, Rosner A, Munro R.

Physiological Aspects of the Obsessive State. Psychosom Med 11: 369-383, 1940.

Brown GL, Linnoila MI.

CSF Serotonin Metabolite (5-HIAA) Studies in Depression, Impulsivity, and Violence.
J Clin Psychiatry 51 (Suppl 4): 31-41, 1990.

Brown, G.L., Goodwin, F.K. & Ballenger, J.C., et al. (1978)

Aggression in Humans Correlates with Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites.
Psychiatric Research 1, 131-139.

Brown, G.L. & Goodwin, F.K. (1984)

Diagnostic, Clinical and Personality Characteristics of Aggressive Men with Low 5-hiaa.
Clinical Neuropharmacology, 7, Suppl. 1, 407-408.

Bumke O.

Textbook of Mental Diseases.
Berlín, Springer, 1964.

Calabrese G; Colombo C; Bonfanti A; Scotti G; Scarone S

Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity.
Psychiatry Res. 1993. 50(2). P 89-92.

Capstick N, Seldrup U.

Obsessional States; a Study in the Relationship Between Abnormalities Occurring at Birth and Subsequent Development of Obsessional Symptoms.

Acta Psychiatrica Scand 56: 427-439, 1977.

Carreras J.L., Sopena R., LLamas J.M., Caballero E.
Aplicaciones clínicas de la SPECT Cerebral.
Masson, ed Amersham Iberica, 1994.

Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C.
Antiandrogenic Treatment of Obsessive-compulsive Neurosis.
Acta Psychiat Scand 73: 221-222, 1986.

Cassano D., Del Buono G., Catapano F.
La relación entre la personalidad obsesivo-compulsiva y trastorno obsesivo-compulsivo: datos obtenidos por el Examen de Trastornos de la Personalidad.
Eur. Psych, vol 1, N° 1, 1994: 52-55.

Charig EM, Anderson IM, Robinson JM, Nutt DJ, Cowen PJ.
L-tryptophan and Prolactin Release: Evidence for Interaction Between 5-HT₁ and 5-HT₂ Receptors.
Human Psychopharmacol 1: 93-97, 1986.

Charney DS, Goodman WK, Price LH, Woods SW, Rasmussen SA, Heninger GR.
Serotonin Function in Obsessive-compulsive Disorder: a Comparison of the Effects of Tryptophan and M-chlorophenyl-piperazine in Patients and Healthy Subjects.
Arch Gen Psychiatry 45: 177-185, 1988.

Charney DS, Heninger GR, Stenberg DE.
Serotonin Function and Mechanism of Action of Antidepressant Treatment.
Arch Gen Psychiatry 41: 359-365, 1984.

Ciesielski KT, Beech HR, Gordon PK.
Electropsychological Observations in Obsessional States.
Brit J Psychiatry 138: 479-484, 1981.

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL.
Serotonergic Studies in Patients with Affective and Personality Disorders: Correlations with Suicidal and Impulsive Aggressive Behavior.
Arch Gen Psychiatry 46: 587-599, 1989.

Coccaro E.F., Silverman J.S., Klar H.M., Hovarth T.B., Siever L.J.
Familial correlates of reduced central serotonergic system functions in patients with personality disorders
Arch Gen Psych: vol 51, 1994 318-324.

Cohen DJ, Shaywitz BA, Capapulo BK.
Chronic, Multiple Tics of Gilles De La Tourette's Disease.
Arch Gen Psychiatry 35: 245-250, 1978.

Conde López V, De La Gandara Martin J.J.

Aspectos Neurobiológicos De Los Trastornos Obsesivo-compulsivos. En: Estados Obsesivos, Fóbicos Y Crisis De Angustia. Pichot P, Giner J, Ballus C. Ediciones Aran. Madrid 1990.

Conde López V, De La Gandara Martin J.J., Blanco Lozano MI, Cerezo Rodriguez P, Martinez Roig M, De Dios Francos A.

Signos Neurológicos Menores En El Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 18: 143-164, 1990.

Coryell Wh.

Obsessive-compulsive Disorder and Primary Unipolar Depression. Comparison of Background, Family History, Course and Mortality. J Nerv Ment Dis 169: 220-224, 1981.

Connolly CI; Burns JB

A new striatal model and its relationship to basal ganglia diseases.

Neurosci Res. 1993. 16(4). P 271-4.

Coppen A., Shaw, D.M. & Farrell, J.P. (1963)

Potentiation of the Antidepressive Effect of a Monoamino-oxidase Inhibitor by Tryptophan. Lancet, I, 79-87.

Coryell WH, Black DW, Kelly MW, Noyes R Jr.

HPA Axis Disturbances in Obsessive-compulsive Disorder.

Psychiatry Res 30: 243-251, 1989.

Cottraux W, Claustrat B, Mollard E, Sluys M.

Depression and Dexamethasone Suppression Test in 50 Obsessive-compulsive Patients.

Journal of Anxiety Disorders 3: 7-13, 1989.

Cox BJ; Swinson RP; Morrison B; Lee PS

Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis.

J Behav Ther Exp Psychiatry. 1993. 24(2). P 149-53.

Crum RM; Anthony JC

Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys.

Drug Alcohol Depend. 1993. 31(3). P 281-95.

Cuenca Fernandez E.

Serotonina: Papel Fisiológico, Trastornos De La Transmisión Serotoninérgica Y Antidepresivos Específicos.

Mesa Redonda, Barcelona, 17 De Mayo, 1988. Fundación Ciencia Y Medicina 17, 1988.

De Veauh-Geiss J, Landau P, Katz R.

Treatment of Obsessive-compulsive Disorder with Clomipramine.

Psychiatric Ann 19: 97-101, 1989.

Degonda M; Wyss M; Angst J

The Zurich Study. XVIII. Obsessive-compulsive disorders and syndromes in the general population.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1993. 243(1). P 16-22.

Delgado PL, Goodman WK, Price LH, Heninger GR, Charney DS.

Fluoxetine/pimozide Treatment of Concurrent Tourette's and Obsessive-compulsive Disorder. Brit J Psychiat 157: 762-765, 1990.

Demal U; Lenz G; Mayrhofer A; Zapotoczky HG; Zitterl W

Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction.

Psychopathology. 1993. 26(3-4). P 145-50.

Denkla MB.

The Neurological Examination. En: Rapoport J (Ed). Obsessive-compulsive Disorder in Children and Adolescent.

Washington, Dc. American Psychiatric Press, Inc, 1988.

Eisen JL; Rasmussen SA

Obsessive compulsive disorder with psychotic features. SB:M

J Clin Psychiatry. 1993. 54(10). P 373-9.

Escobar R; Bernardo M

Schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, and Tourette's syndrome: a case of triple comorbidity

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1993. 5(1). P 108.

Ey H, Bernard P, Brisset CH.

La Neurosis Obsesiva. En: Tratado De Psiquiatría: 434-447.

Toray-Masson. 8ª Edición, Barcelona, 1980.

Fahy TA; Osacar A; Marks I

History of eating disorders in female patients with obsessive-compulsive disorder.

Int J Eat Disord. 1993. 14(4). P 439-43.

Fals-Stewart W; Marks AP; Schafer J

A comparison of behavioral group therapy and individual behavior therapy in treating obsessive-compulsive disorder.

J Nerv Ment Dis. 1993. 181(3). P 189-93.

Fineberg N, Bullock SA, Montgomery SA, Da Rosa Davies J, Cowan P.

Are 5-HT1 Receptors Involved in Obsessive-compulsive Disorder?.

Abstracts. Publicación De La Sociedad Biológica De Psiquiatría. Vol 29, Nº 11s. 5º Congreso Mundial De Psiquiatría Biológica. Florencia 9-14, Junio, 1991.

Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL, Berg CJ, Lake R.

Biochemical Changes During Clomipramine Treatment of Childhood Obsessive-compulsive

Disorder.

Arch Gen Psychiatry 44: 219-225, 1987.

Flament M, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg C, Kalikow K, Sceery W, Shafer D.

Obsessive-compulsive Disorder in Adolescence: an Epidemiologic Study.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27 (6): 764-771, 1988.

Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M.

Clorimipramine Treatment of Childhood Obsessive-compulsive Disorder: a Double-blind Controlled Study.

Arch Gen Psychiatry 42: 977-983, 1985.

Fleck S

A neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder [letter; comment]

Arch Gen Psychiatry. 1993. 50(6). P 501.

Flor-Henry P, Yevdall L, Koces ZJ, Howart B. Neuropsychological and Power-spectral Eeg Investigations in the Obsessive-compulsive Syndrome.

Biol Psychiatr 14: 119-130, 1979.

Flor-Henry P. The Obsessive-compulsive Syndrome: Reflection of Fronto-caudate Dysregulation of the Left Hemisphere

Encephale 16: 325-329, 1990.

Fontaine R, Chouinard G.

Fluoxetine in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder.

Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 9: 605-608, 1985b.

Freud S.

Análisis De Un Caso De Neurosis Obsesiva ("Caso El Hombre De Las Ratas") (1909).

Sigmund Freud. Obras Completas, Tomo II. Biblioteca Nueva. Madrid, 1981.

Freud S.

Obsesiones Y Fobias (1895). Su Mecanismo Psíquico Y Su Etiología.

Sigmund Freud. Obras Completas, Tomo I. Biblioteca Nueva. Madrid, 1981.

Frost RO; Steketee G; Cohn L; Griess K

Personality traits in subclinical and non-obsessive-compulsive volunteers and their parents.

Behav Res Ther. 1994. 32(1). P 47-56.

Gambini O; Abbruzzese M; Scarone S

Smooth pursuit and saccadic eye movements and Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder.

Psychiatry Res. 1993. 48(3). P 191-200.

Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC, Griswold VJ, Oldendorf WH. Nuclear Magnetic Resonance Study of Obsessive-compulsive Disorder.

Am J Psychiatry 146: 1001-1005, 1989.

Gardier AM, Trouvin JH, Orosco M, Nicolaidis S, Jacquot C. Effects of Food Intake and Body Weight on a Serotonergic Turn-over Index in Rat Hypothalamus. Brain Res 22: 531-535, 1989.

Gebattel V.

El Mundo Del Obsesivo. Antropología Médica.

Rialp. Madrid, 1966.

George MS; Trimble MR; Ring HA; Sallee FR; Robertson MM

Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome.

Am J Psychiatry. 1993. 150(1). P 93-7.

Golden RN, Ruegg R, Brown TM, Haggerty J Jr, Garbutt JC, Pedersen CA, Evans DL. Abnormal Neuroendocrine Responsivity to Clomipramine in Depression. Psychopharmacol Bull 26: 317-320, 1990.

Gonzalez-Heydrich, Peroutka SJ. Serotonin Receptor and Reuptake Sites: Pharmacologic Significance.

J Clin Psychiatry 51 (Suppl, 4): 5-12, 1990.

Goodman WK, Mc Dougle CJ, Price LH, Riddle Ma, Pauls DL, Leckman Jf.

Beyond the Serotonin Hypothesis: a Role for Dopamine in Some Forms of Obsessive-compulsive Disorder?.

J Clin Psychiatry 51 (Suppl, 8): 36-43, 1990b.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger Gr, Charney Ds. The Yale-brown Obsessive-compulsive Scale II. Validity.

Arch Gen Psychiatry 46: 1012-1016, 1989d.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Heninger GR, Charney DS.

Serotonergic Agents in Obsessive-compulsive Disorder, Fluvoxamine as an Antiobsessional Agent.

Psychopharmacol Bulletin 25, N°1: 31-35, 1989a.

Goodman WK, Price LH, Delgado Pl, Krystal Jh, Nagy Lm, Rasmussen SA, Heninger Gr, Charney Ds.

Specificity of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder. Comparison of Fluvoxamine and Desipramine.

Arch Gen Psychiatry 47: 577-585, 1990a.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS.

Efficacy of Fluvoxamine in Obsessive-compulsive Disorder: a Double-blind Comparison with Placebo.

Arch Gen Psychiatry 46: 36-44, 1989b.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS.

The Yale-brown Obsessive-compulsive Scale I. Development, Use and Reliability.
Arch Gen Psychiatry 46: 1006-1011, 1989c.

Goodman WK; McDougle CJ; Barr LC; Aronson SC; Price LH
Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder.
J Clin Psychiatry. 1993. 54 SupplP 16-26.

Grady TA; Pigott TA; L'Heureux F; Hill JL; Bernstein SE; Murphy DL
Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder.
Am J Psychiatry. 1993. 150(5). P 819-21.

Harris GJ; Pearlson GD; Hoehn-Saric R
Single photon emission computed tomography in obsessive-compulsive disorder [letter]
Arch Gen Psychiatry. 1993. 50(6). P 498-501.

Greist JH.
Treating the Anxiety: Therapeutic Options in Obsessive-compulsive Disorder.
J Clin Psychiatry 51 (Suppl, 11): 29-34, 1990a.

Greist JH, Jefferson JWW, Rosenfeld R, Gutzmann Ld, March Js, Barklage Ne.
Clomipramine and Obsessive-compulsive Disorder. A Placebo Controlled Double-blind Study of 32 Patients.
J Clin Psychiatry 51: 292-297, 1990c.

Griesinger W.
Über Einen wenig bekannten psychopathischen Zustand.
Arch Psychiatr Nervenkr 1: 626-635, 1868.

Hay P; Sachdev P; Cumming S; Smith JS; Lee T; Kitchener P; Matheson J
Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery.
Acta Psychiatr Scand. 1993. 87(3). P 197-207.

Hebebrand J; Siemon P; Lutcke A; MariB G; Remschmidt H
A putaminal lesion in an adolescent with obsessive-compulsive disorder and atypical anorexia nervosa.
J Nerv Ment Dis. 1993. 181(8). P 520-1.

Hoehn-Saric R; McLeod DR; Zimmerli WD; Hipsley PA
Symptoms and physiologic manifestations in obsessive compulsive patients before and after treatment with clomipramine.
J Clin Psychiatry. 1993. 54(7). P 272-6.

Hoehn-Saric R, Merchant AF, Keyser ML, Smith VK.
Effects of Clonidine on Anxiety Disorders.
Arch Gen Psychiatry 38: 1278-1282, 1981.

Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, Fyer AJ, Papp L, Liebowitz Mr.
Signs of Central Nervous System Dysfunction in Obsessive-compulsive Disorder.
Arch Gen Psychiatry 47: 27-32, 1990b.

Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman Jm, Liebowitz Mr.
Serotonergic and Noradrenergic Sensivity in Obsessive-compulsive Disorder: Behavioral Findings.
Am J Psychiatry 145: 1015-1017, 1988b.

Hollander E, De Cacia Cm, Schneier Fr, Schneier Ha, Liebowitz MR, Klein DF.
Fenfluramine Augmentation of Serotonin Reuptake Blockade Antiobsessional Treatment. J Clin Psychiat 51: 119-123, 1990a.

Hollander E.
Obsessive-compulsive Disorder and Other Related Disorder. 5º Congreso Mundial De Psiquiatría Biológica. Florencia, 9-14 Junio, 1991.

Hollander E; Cohen L; Richards M; Mullen L; DeCaria C; Stern Y
A pilot study of the neuropsychology of obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease: basal ganglia disorders.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1993. 5(1). P 104-7.

Hollander E; Cohen LJ; DeCaria C; Saoud JB; Stein DJ; Cooper TB; Islam NN; Liebowitz MR; Klein DF
Timing of neuroendocrine responses and effect of m-CPP and fenfluramine plasma levels in OCD.
Biol Psychiatry. 1993. 34(6). P 407-13.

Hollingsworth C, Tanguay P, Grossman L.
Long-term Outcome of Obsessive-compulsive Disorder in Childhood. J Am Acad Child Psychiatry 19: 134-144, 1980.

Hsu LK; Kaye W; Weltzin T
Are the eating disorders related to obsessive compulsive disorder?
Int J Eat Disord. 1993. 14(3). P 305-18.

Husby G, Van De Rijn I, Zabriskie JB.
Antibodies Reacting with Cytoplasm of Subthalamic and Caudate Nuclei Neurons in Chorea and Acute Rheumatic Fever.
J Exp Med 144: 1094-1110, 1976.

Iancu I; Kikenzon L; Ratzoni G; Apter A
[Anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder in a young Russian immigrant]
Harefuah. 1993. 124(8). P 477-9, 527, 526.

Imura H, Nakai Y, Yoshimi T.
Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTp) on Growth Hormone and Acth Release in Man.

J Clin Endocrinol Metab 36: 204-206, 1973.

Insel TR, Hamilton JA, Guttmacher LB, Murphy DL.
D-amphetamine in Obsessive-compulsive Disorder.
Psychopharmacology 80: 231-235, 1983b.

Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL.
Obsessive-compulsive Disorder and Serotonin: Is There a Connection?
Biol Psychiatry 20: 1174-1188, 1985.

Insel TR, Gillin JC, Moore A, Mendelson WB, Lowenstein RJ, Murphy DL.
The Sleep of Patients with Obsessive-compulsive Disorder.
Arch Gen Psychiatry 39: 1372-1377, 1982c.

Insel T. (1983)
Obsessive-Compulsive Disorder. A Double-blind Trial of Clomipramine and Clorgyline.
Archives of General Psychiatry, 40, 605-612

Insel TR, Akiskal HS.
Obsessive-compulsive Disorder with Psychotic Features. A Phenomenological Analysis.
Am J Psychiatry 143: 1527-1533, 1986.

Insel TR, Kalin N, Guttmacher L, Cohen R, Murphy D.
The Dexamethasone Suppression Test in Patients with Primary Obsessive-compulsive Disorder.
Psychiatry Research 6: 153-160, 1982b.

Insel TR, Mueller EA, Gillin JC, Siever LJ, Murphy DL.
Biological Markers in Obsessive-compulsive Disorders.
J Psychiatr Res 18: 407-423, 1984.

Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL.
Neurological and Neuropsychological Studies of Patients with Obsessive-compulsive Disorder.
Biological Psychiatry 18: 741-751, 1983d.

Insel TR, Pickar D.
Naloxone Administration in Obsessive-compulsive Disorder. Report of Two Cases.
Am J Psychiatry 140: 1219-1220, 1983c.

Insel TR, Hoover C, Murphy DL.
Parents of Patients with Obsessive-compulsive Disorder.
Psychol. Med. 13:807-811. 1983f.

Insel TR, Murphy DL, Cohen R, Alterman I, Kilts C, Linnoila M.
Obsessive-compulsive Disorder: a Double Blind Trial of Clorimipramine and Clorgyline.
Arch Gen Psychiatry 40: 605-612, 1983a.

- Insel TR, Hoover C, Murphy DL.
Parents of Patients with Obsessive-compulsive Disorder.
Brit J Psychiatry 13: 807-811, 1983e.
- Insel, T. (1982)
Antiobsessional and Antidepressant Effects of Clomipramine in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder.
Psychopharmacological Bulletin, 18, 4, 115-117.
- Insel, T.R., Roy, B.F., & Cohen, R.M. (1982)
Possible Development of the Serotonin Syndrome in Man.
American Journal of Psychiatry 139, 954-955.
- Insel T., Mueller, E.A. & Alterman, I. (1985)
Obsessive-Compulsive Disorder and Serotonin: Is There a Connection?
Biological Psychiatry, 20, 1174-1188.
- Insel TR.
Obsessive-compulsive Disorder: a Neuroethological Perspective.
Psychopharmacology Bulletin 24: 365-369, 1988.
- Insel TR.
Phenomenology of Obsessive-compulsive Disorder.
J Clin Psychiatry 51 (Suppl 2): 4-8, 1990.
- Insel T.R..
Toward a Neuroanatomy of Obsessive-Compulsive Disorder.
Arch Gen Psych, vol 49, 1992: 739-744.
- Jadresic D
Obsessionality in Tourette syndrome.
Lancet. 1993. 341(8852). P 1063.
- Janet P.
Les Obsessions et La Psychasthénie.
Félix Alcan, París, 1903.
- Jenike M.
Epidemiology, Description and Classification of Obsessive-compulsive Disorder.
5th World Congress of Biological Psychiatry. Florencia, 9-14 Junio 1991.
- Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Minichiello WE, Holland A, Seymour R.
Sertraline in Obsessive-compulsive Disorder: a Double Blind Comparison with Placebo.
Am J Psychiatry 147: 923-928, 1990a.
- Jenike MA.
Approaches to the Patient with Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder.
J Clin Psychiatry 51 (Suppl): 15-21, 1990c.

Jenike MA, Hyman S, Baer L, Holland A, Minichiello We, Buttolph L, Summergrad P, Seymour R, Ricciardi J.

A Controlled Trial of Fluvoxamine in Obsessive-compulsive Disorder: Implications for a Serotonergic Theory.

Am J Psychiatry 147: 1209-1215, 1990b.

Jenike MA.

Neurobiology and Neuropsychology of Obsessive-compulsive Disorder. En: Jenike MA, Baer L, Minichiello We (Eds). Obsessive-compulsive Disorder, Theory and Management.

Littleton Ma. Psg, 1986a.

Jenike MA, Baer L, Minichiello EW.

Concomitant Obsessive-compulsive Disorder and Schizotypal Personality Disorder.

Am J Psychiatry 143: 530-532, 1986b.

Jensen JB, Garfinkel BD.

Neuroendocrine Aspects of Attention Deficit Hiperactivity Disorder.

Endocrinol Metab Clin Nort Am 17: 111-129, 1988.

Joffe RT, Swinson RP, Regan J.J.

Personality Features of Obsessive-compulsive Disorder.

Am J Psychiatry 145: 1127-1129, 1988b.

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA.

The Epidemiology of Obsessive-compulsive Disorder in Five Us Communities.

Arch Gen Psychiatry 45: 1095-1099, 1988.

Kelly MW, Myers CW.

Clomipramine: a Tricyclic Antidepressant Effective in Obsessive-compulsive Disorder.

DICP 24: 739-744, 1990.

Kellner C.H., Jolley R.R., Holgate R.C., Austin L., Lydiard R.B., Laraia M. y Ballenger J.C.

Brain MRI in Obsesive-Compulsive Disorder.

Psych Research, 36, 1991: 45-49.

Kent TA, Brown CS, Bryant SG, Barrat ES, Felthous Ar, Rose Rm.

Blood Platelet Uptake of Serotonin in Episodic Aggression: Correlation with Red Blood Cell Proton T1 and Impulsivity.

Psychopharmacology Bulletin, Vol 24, N°3: 454-457, 1988.

Kettle P, Marks I.

Neurological Factors in Obsessive-compulsive Disorder.

Brit J Psychiatry 149: 315-319, 1986.

Kimble GA.

Conditioning and Learning.

Londres: Methuen, 1964.

Krafft-Ebing.

Über Geistesstörung durch Zwangsvorstellungen.

Allgemeine Zeitschrift Für Psychiatrie 35: 303-328, 1879

Kroll L; Drummond LM

Temporal lobe epilepsy and obsessive-compulsive symptoms.

J Nerv Ment Dis. 1993. 181(7). P 457-8.

Kruesi MJP, Rapoport JL, Hamburger S, Hibbs E, Potter WZ, Lenane M, Brown GL. Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolites, Aggression and Impulsivity in Disruptive Behavior Disorders of Children and Adolescents.

Arch Gen Psychiatry 47: 419-426, 1990.

Kurlan R; Como PG; Deeley C; McDermott M; McDermott MP

A pilot controlled study of fluoxetine for obsessive-compulsive symptoms in children with Tourette's syndrome.

Clin Neuropharmacol. 1993. 16(2). P 167-72.

Kuskowski MA; Malone SM; Kim SW; Dysken MW; Okaya AJ; Christensen KJ

Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder.

Biol Psychiatry. 1993. 33(6). P 423-30.

Laakmann G, Hinz A, Voderholzer V, Daffner C, Müller OA, Neuhauser H, Neulinger E, Wittmann M.

The Influence of Psicotropic Drugs and Releasing Hormones on Anterior Pituitary Hormone Secretion in Healthy Subjects and Depressed Patients.

Pharmacopsychiat 23: 18-26, 1990.

Laakmann G, Gugath M, Kuss HJ, Zygan K. Comparison of Growth Hormone and Prolactin Stimulation Induced by Chlomipramine and Desipramine in Man in Connection with Chlomipramine Metabolism.

Psychopharmacology (Berlin) 82: 62-67, 1984a.

Lana F.

Mecanismos Serotoninérgicos En El Control De Los Impulsos.

Tesis Doctoral, Presentada En La Universidad De Alcalá De Henares, Madrid, 1990.

Laplane D, Levasseur M, Pillon B.

Obsessions-compulsions and Behavioral Changes with Bilateral Basal Ganglia Lesions: a Neuropsychologica, Magnetic Resonance Imaging and Positron Tomography Study.

Brain 112: 699-725, 1989.

Legrand du Saulle.

La Folie du Doute (Avec Délire du Toucher).

Adrien Delahaye, Paris, 1875.

Leonard HL, Swedo Se, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC, Cheslow DL, Hamburger MA.

Treatment of Obsessive-compulsive Disorder with Clomipramine and Desipramine: a Double-blind Crossover Comparison.

Arch Gen Psychiatry 46: 1088-1092, 1989.

Leong DA, Frawley LS, Neill JD.

Neuroendocrine Control of Prolactin Secretion.

Ann Rev Physiol 45: 109-127, 1983.

Levy AB, Kurtz N, Kling AS.

Association Between Cerebral Ventricular Cerebral Enlargement and Suicide Attempts in Chronic Schizophrenia.

Am J Psychiatry 141: 438-438, 1984.

Lieberman J.

Evidence for a Biological Hypothesis of Obsessive Compulsive Disorder.

Neuropsychobiology 11: 14-21, 1984.

Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Campeas RB, Sandberg DP, Hollander E, Papp LA, Klein DF.

Tricyclic Therapy of the DSM-III Anxiety Disorders: a Review with Implications for Further Research.

J Psychiatry Res 22 (Suppl 1): 7-31, 1988.

Lindal E; Stefansson JG

The lifetime prevalence of anxiety disorders in Iceland as estimated by the US National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule.

Acta Psychiatr Scand. 1993. 88(1). P 29-34.

Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Muutila, A., Rimon, R. & Goodwin, F.K. (1984)

Low Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxyindoleacetic Acid Concentration Differentiates Impulsive from Nonimpulsive Violent Behaviour. Life Sciences, 33, 2609-2414.

López Ibor J.J..

La Angustia Vital.

Paz Montalvo. Madrid, 1950.

López Ibor J.J.

Las Neurosis Como Enfermedades del ánimo.

Madrid. Gredos, 1966.

López Ibor J.J.

¿Instintos Y Pulsiones?.

Actas Luso Españolas De Neurología Y Psiquiatría 26: 72-73, 1967.

López-Ibor Jr J.J., Fernandez-Córdoba E.

La Monoclorimipramina En Enfermos Resistentes a Otros Tratamientos.

Actas Luso-españolas De Neurología Y Psiquiatría 26: 119-147, 1967.

López-Ibor Jr J.J..

Intravenous Perfusions of Monochlorimipramine. Technique and Results.

In: the Present Status of Psychotropic Drugs (Eds.: a. Cerletti Y F.J. Bovek). Pages 519-521. Excerpta Medica: Amsterdam, 1969.

López-Ibor Jr. J.J., López-Ibor JM, Burzaco J.J., Duque Del Rio M.

Capsulotomía Estereotáxica. Indicaciones Y Resultados. Comunicación Presentada En: Congreso Internacional De Neurocirugía, Cambridge, 1973.

López-Ibor Jr J.J.

El AMDP (Asociación Para La Metodología Y Documentación En Psiquiatría).

Garsi. Madrid, 1980.

López-Ibor, Jr. J.J., Saiz-Ruiz, J. & Perez De Los Cobos, J.C. (1985):

Biological Correlations of Suicide and Aggressivity in Major Depressions (with Melancholia): 5-hidroxyindoleacetic Acid and Cortisol in Cerebral Spinal Fluid, Dexamethasone

Suppression Test and Therapeutic Response to 5-

Hydroxytryptophan.

Neuropsychobiology 14, 67-74.

López-Ibor Jr J.J., Saiz-Ruiz J, Moral L.

The Fenfluramine Challenge Test as an Index of Severity of the Affective Disorders.

Pharmacopsychiatry 21: 9-14, 1988a.

López-Ibor Jr J.J.

The Involvement of Serotonin in Psychiatric Disorders and Behavior.

Brit J Psychiatry 153 (Suppl 3): 26-39, 1988b.

López-Ibor Jr J.J.

Problemas Para La Clasificación De Los Trastornos De Angustia.

Actas Luso-españolas De Neurología Y Psiquiatría 16 (Suppl 1): 11-16, 1988c.

López-Ibor Aliño, J.J., Saiz Ruiz, J. and Moral Iglesias, L. (1989)

Neuroendocrine Challenges in the Diagnosis of Depressive Disorders.

British Journal of Psychiatry (1989a), 154 (Suppl.4), 73-76.

López-Ibor Jr J.J., Saiz J, Lana F, Moreno I, Viñas R. Impulsivity, Suicidal Behaviour and

the Serotonergic System. Excerpta Medica. International Congress Series 899. Elsevier

Publishers Bv, Amsterdam, 1989. VIII Congreso Mundial De Psiquiatría. Atenas 12-19

Octubre, 1989b.

López-Ibor Jr., J.J. (1990).

Impulse Control in Obsessive- Compulsive Disorder: a Biopsychopathological Approach.

Progress in Neuro-psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 14, 709- 718.

López-Ibor Jr J.J., Viñas Pifarre R, Saiz Ruiz J.

Bases Biológicas Del Trastorno Obsesivo-compulsivo.

En: Estados Obsesivos, Fóbicos Y Crisis De Angustia. Pichot P, Giner J, Ballus C (Eds).

Ediciones Arán. Madrid 1990.

López-Ibor Jr., J.J., Viñas Pifarré, R. y Saiz Ruiz, J. (1990).

Bases Biológicas Del Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Actas Luso-españolas De Neurología Psiquiatría Y Ciencias

Afines 18, 306-316.

López-Ibor Jr., J.J., Lana, F. And Saiz, J. (1990):

Serotonin, Impulsivity and Suicidal Behavior.

In: Psychiatry: a World Perspective, Volume 2 (Eds. C.n. Stefanis et al.). Págs. 524- 529.

Elsevier. Amsterdam.

López-Ibor Jr., J.J. (1991)

Obsessive-compulsive Disorder and Other Disorders.

European Neuropharmacology 1, 275-282.

López-Ibor Jr J.J.

Psychopharmacological Approach to Obsessive-compulsive Disorder. 5º Congreso Mundial De Psiquiatría Biológica. Florencia, 9-14 Junio, 1991.

Lucey JV; Butcher G; Clare AW; Dinan TG

The anterior pituitary responds normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit.

Acta Psychiatr Scand. 1993. 87(6). P 384-8.

Lucey JV; Butcher G; Clare AW; Dinan TG

Elevated growth hormone responses to pyridostigmine in obsessive-compulsive disorder: evidence of cholinergic supersensitivity.

Am J Psychiatry. 1993. 150(6). P 961-2.

Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, Fredland RP, Rapoport J, Rapoport SI. Neuroanatomical Abnormalities in Obsessive-compulsive Disorder Detected with Quantitative X-ray Computed Tomography.

Am J Psychiatry 145: 1089-1093, 1988.

Lydiard BR; Brady KT; Austin LS

Body dysmorphic disorder: symptom or syndrome [letter; comment] M

Am J Psychiatry. 1994. 151(3). P 461; discussion 461-2.

Malloy P, Rasmussen S, Bradon W.

Topographic Evoked Potencial Mapping in Obsessive Compulsive Disorder: Evidence of Frontal Lobe Dysfunction.

Psychiatry Res 28: 63-71, 1989.

Marazziti D; Rotondo A; Martini C; Giannaccini G; Lucacchini A; Pancioli-Guadagnucci ML; Diamond BI; Borison R; Cassano GB

Changes in peripheral benzodiazepine receptors in patients with panic disorder and

obsessive-compulsive disorder.

Neuropsychobiology. 1994. 29(1). P 8-11.

Martin A; Pigott TA; Lalonde FM; Dalton I; Dubbert B; Murphy DL

Lack of evidence for Huntington's disease-like cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder.

Biol Psychiatry. 1993. 33(5). P 345-53.

Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-demare F, Deslauriers Ag, Hardy P, Pappata S, Baron JC, Syrota A.

Obsessive-compulsive Disorder: a Clinical, Neuropsychological and Positron Emission Tomography Study.

Acta Psychiatrica Scand 82: 233-242, 1990.

Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L, Jacob R. Tricyclic Antidepressants in Obsessive-compulsive Disorder. Antiobsessional or Antidepressant Agents?. II:

Am J Psychiatry 142: 572-576, 1985.

Mavissakalian M, Jones B, Olson S, Perel JM.

Clomipramine in Obsessive-compulsive Disorder: Clinical Response and Plasma Levels.

J Clin Psychopharmacol 10: 261-268, 1990b.

Mavissakalian MR; Hamann MS; Abou Haidar S; de Groot CM

DSM-III personality disorders in generalized anxiety, panic/agoraphobia, and obsessive-compulsive disorders. SB:M

Compr Psychiatry. 1993. 34(4). P 243-8.

Mavissakalian M, Jones B, Olson S.

Absence of Placebo Response in Obsessive-compulsive Disorder.

J Nerv Ment Dis 178: 268-270, 1990a.

Mavissakalian M, Hamann MS, Jones B.

A Comparison of Dsm-III Personality Disorders in Panic/ agoraphobia and Obsessive-compulsive Disorder.

Compr. Psychiatry. 31: 238-244. 1990c.

Mayer-Gross W, Slater E, Roth M.

Obsessional Illness in Clinical Psychiatry.

Williams & Wilkins. Baltimore. 2^a Ed: 157-172, 1960.

Mc Keon P, Murray R.

Familial Aspects of Obsessive-compulsive Neurosis.

Brit J Psychiatry 151: 528-534, 1987.

McDougle CJ; Goodman WK; Price LH

The pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. SB:M

Pharmacopsychiatry. 1993. 26 Suppl 1P 24-9.

Montgomery SA

Obsessive compulsive disorder is not an anxiety disorder.

Int Clin Psychopharmacol. 1993. 8 Suppl 1P 57-62.

McDougle CJ; Goodman WK; Leckman JF; Price LH

The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis.

Psychiatr Clin North Am. 1993. 16(4). P 749-66.

McDougle CJ; Goodman WK; Leckman JF; Barr LC; Heninger GR; Price LH

The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid chronic tic disorder.

J Clin Psychopharmacol. 1993. 13(5). P 354-8.

Meyerson LR, Wennogle LP, Abel AS, Rauch CE, Beer B.

Human Brain Receptor Alterations in Suicide Victims. Pharmacol Biochem Behav 17, 159-163, 1982.

Mindus P, Ericson K, Greitz B, Meyerson A, Nyman H, Sjogren I. Regional Cerebral Glucose Metabolism in Anxiety Disorders Studied with Positron Emission Tomography Before and after Psychosurgical Intervention.

Acta Radiologica (Suppl, Stockh) 369: 444-448, 1986.

Montgomery SA.

Clomipramine in Obsessional Neurosis: a Placebo-controlled Trial: Pharmaceutical Medicine 1, N°2: 189-192, 1980.

Montgomery SA, Åsberg M.

A New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change.

Brit J Psychiatry 134: 382-389, 1979.

Montgomery SA, Fineberg N.

New Findings in Obsessive-compulsive Disorder.

Autumn Quarterly Meeting, Kensington Town Hall, London W8, Octubre, 1987.

Montserrat-Esteve S.

Análisis Timodinámico De Los Cuadros Obsesivos.

An Med (Sec Especialidades)48, 3: 342-249, 1962.

Montserrat-Esteve S.

Contribución Al Estudio Cibernético De La Patología Obsesiva.

En: Ponencia Sobre Patología Obsesiva: XI Congreso De Neuro-psiquiatría. Pag: 117-155. Málaga, 1971b.

Morel.

Du Délire Emotif. Névrose du Système Nerveux Ganglionaire Viscéral.

Arch Gen Méd Vi Series 7: 385-402, 530-551, 700-707, 1866.

Moreno, I., Saiz-Ruiz, J. And López-Ibor Jr., J.J. (1991). Serotonin and Gambling Dependence. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 6, 9-12.

Moreno J.

Juego Patológico. Estudio Clínico Y Neuroquímico.

Tesis Doctoral, Presentada En La Universidad De Alcalá De Henares, Madrid, 1991.

Moriarty J; Trimble M; Hayward R

Obsessive-compulsive disorder onset after removal of a brain tumor.

J Nerv Ment Dis. 1993. 181(5). P 331.

Mueller,D.L., Murphy DL, Sunderland T.

Further Studies of the Putative Serotonin Agonist M-chlorophenylpiperazine. Evidence For a Serotonin Receptor Mediated Mechanism of Action in Humans.

Psychopharmacology 89: 388-391, 1986.

Murphy DL.

Serotonin and Anxiety: an Overview.

En: Cme Syllabus and Scientific Proceedings in Summary Form, 140 Th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, Dc Apa, 1987.

Murphy DL, Zohar J, Benkelfat C, Pato MT, Pigott TA, Insel TR. Obsessive-compulsive Disorder as a Subsystem-related Behavioural Disorder.

Brit J Psychiatry (Supl): 15-24, 1989.

Myers JK, Weissman NM, Tischler GI, Holzer Le III, Leaf PJ, Orvaschel H, Anthony JC, Boyd JH, Burke JD, Kramer M, Stoltzman R.

Six-month Prevalence of Psychiatric Disorders in Three Communities.

Arch Gen Psychiatry 41: 959-967, 1984.

Nofzinger EA; Reynolds CF 3rd

REM sleep behavior disorder.

JAMA. 1994. 271(11). P 820.

Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE.

Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-compulsive Disorder.

Neuropsychopharmacology 2: 23-28, 1989.

Organizacion Mundial De La Salud.

Mental Disorders (ICD-9). Glossary and Guide to Their Classification. Ginebra, 1978.

Orloff LM; Battle MA; Baer L; Ivanjack L; Pettit AR; Buttolph ML; Jenike MA

Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder.

Am J Psychiatry. 1994. 151(3). P 441-2.

Pandey SC; Kim SW; Davis JM; Pandey GN

Platelet serotonin-2 receptors in obsessive-compulsive disorder.

Biol Psychiatry. 1993. 33(5). P 367-72.

Park S; Como PG; Cui L; Kurlan R

The early course of the Tourette's syndrome clinical spectrum. *Neurology*. 1993. 43(9). P 1712-5.

Pasquale L., Sciuto G., Cocci S., Ronchi P., Bellodi L.

A family study of obsessive-compulsive, eating and mood disorders.

Eu. Psych vol9, 1994: 39-44.

Pauls DL; Leckman JF; Cohen DJ

Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1993. 32(5). P 1044-50.

Pauls DL, Leckman JF.

The Inheritance of Gilles De La Tourette's Syndrome and Associated Behaviors: Evidence for Autosomal Dominant Transmission.

N Engl J Med 315: 993-997, 1986a.

Peroutka SJ, Snyder SH.

Recognition of Multiples Serotonin Receptor Binding Sites.

En: Ho, Bt, Schoolar, Jc Y Uspin E (Eds.): *Serotonin in Biological Psychiatry*. New York, Raven Press, 155-172, 1982.

Pitman RK, Jenike MA.

Normal and Disordered Compulsivity: Evidence Against a Continuum. *J. Clin. Psychiatry*. 50: 450-452, 1989.

Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM.

Clinical Comparison of Tourette's Disorder and Obsessive-compulsive Disorder.

Am J Psychiatry 144:1166-1171, 1987.

Price RA, Kenneth KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF.

A Twin Study of Tourette Syndrom.

Arch Gen Psychiatry 42: 815-820, 1985.

Price LH, Charney WK, Krystal Jh, Wood Sw, Heninger Gr.

Clinical Data on the Role of Serotonin in the Mechanism(s) of Action of Antidepressant Drugs.

J Clin Psychiatry 54 (4, Suppl): 44-50, 1990a.

Prichep LS; Mas F; Hollander E; Liebowitz M; John ER; Almas M; DeCaria CM; Levine RH

Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder.

Psychiatry Res. 1993. 50(1). P 25-32.

Quattrone A, Tedeschi G, Aguglia F, Scopasa F, Drenzo GF, Annunziato L.

Prolactin Secretion in Man; a Useful Tool to Evaluate the Activity of Drugs on Central 5-hydroxytryptaminergic Neurons, Studies with Fenfluramine.

Br J Clin Pharmacol 16: 471-475, 1983.

Rachman SJ, Hodgson RJ.
Obsessions and Compulsions.
Englewood Cliffs, Nj, Prentice-hall, Inc., 1980.

Rachman S
Obsessions, responsibility and guilt.
Behav Res Ther. 1993. 31(2). P 149-54.

Rapoport JL; Leonard HL; Swedo SE; Lenane MC
Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: issues in management.
J Clin Psychiatry. 1993. 54 SupplP 27-9; discussion 30.

Rapoport JL Y Wise SP.
Obsessive-compulsive Disorder: Evidence for Basal Ganglia Dysfunction.
Psychopharmacology Bulletin 24: 380-384, 1988.

Rapoport J, Elkkins R, Langer DH, Sceery W, Buchsbaum MS, Gillin JC, Murphy DL, Zahn TP, Lake R, Ludlow C, Mendelson W.
Childhood Obsessive-compulsive Disorder.
Am J Psychiatry 138: 1545-1554, 1981.

Rapoport JL.
The Waking Nightmare: an Overview of Obsessive-compulsive Disorder.
J Clin Psychiatry 51 (Suppl 11):25-28, 1990a.

Rapoport JL, Whitaker A, Davier M, Leonard H, Swedo SE, Braiman S, Lenane M.
Childhood Obsessive Compulsive Disorder: a Two-year Prospective Follow-up of a Community Sample.
J. Am. Acad. Chil. Adolesc. Psychiatry. 28: 528-533, 1989b.

Rapoport JL.
Obsessive-compulsive and Basal Ganlia Dysfunction.
Psychol Med 20: 465-469, 1990b.

Rasmussen SA Y Tsuang MT.
Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder: a Review.
J Clin Psychiatry 45: 450-457, 1984b.

Rasmussen SA.
Lithium and Tryptophan Augmentation in Clomipramine Resistant Obsessive-compulsive Disorder.
Am J Psychiatry 141: 1283-1285, 1984a.

Rasmussen SA, Tsuang MT.
Clinical Characteristics and Family History in Dsm-iii Obsessive Compulsive Disorder.
Am J Psychiatry 143: 317-322, 1986b.

- Rasmussen SA, Tsuang MT.
Epidemiology and Clinical Features of Obsessive-compulsive Disorder.
En: Obsessive-compulsive Disorders, Theory and Management. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (Eds.). Psg Publishing Company, Inc. Littleton, Massachusetts, 1986a.
- Rasmussen SA, Eisen JL.
Epidemiology of Obsessive-compulsive Disorder.
J Clin Psychiatry 51:2 (Suppl): 10-14, 1990.
- Rasmussen SA, Eisen JL.
Clinical and Epidemiologic Findings of Significance to Neuropharmacologic Trials in OCD.
Psychopharmacology Bulletin:24, N°3: 466-470, 1988.
- Rasmussen SA, Eisen JL.
Clinical Features and Phenomenology of Obsessive-compulsive Disorder.
Psychiatric Annals 19: 67-73, 1989.
- Rauch SL; Jenike MA; Alpert NM; Baer L; Breiter HC; Savage CR; Fischman AJ
Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography.
Arch Gen Psychiatry. 1994. 51(1). P 62-70.
- Ricciardi JN
Frequency of diagnosis of obsessive-compulsive disorder
Am J Psychiatry. 1993. 150(4). P 682-3.
- Rauch SL; Jenike MA
Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder.
Psychosomatics. 1993. 34(1). P 20-32.
- Robertson MM; Channon S; Baker J; Flynn D
The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome. A controlled study.
Br J Psychiatry. 1993. 162P 114-7.
- Robins LN, Helzer JE, Weissman NM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Regier DA.
Lifetime Prevalence of Specific Psychiatric Disorders in Three Sites.
Arch Gen Psychiatry 41: 949-958, 1984.
- Roth M, Gurney C Y Garvito RF.
Studies in the Classification of Affective Disorders. The Relationship Between Anxiety States and Depressive Illness.
British Journal of Psychiatry 12: 147-61.
- Rotter M; Goodman W
The relationship between insight and control in obsessive-compulsive disorder: implications for the insanity defense.
Bull Am Acad Psychiatry Law. 1993. 21(2). P 245-52.

Roy A, Agreen H, Picknar D, Linnoila M, Doran AR Cutler NR Y Paul SM.
Reduced CSF Concentration of Homovanillic Acid and Homovanillic Acid 5-hydroxyindolacetic Acid Retios in Depressed Patients: Relationship to Suicidal Behavior and Dexamethasone Nonsuppression.
Am J Psychiatry 143, 12 (1539-1545), 1986a.

Rubia Vila F.J.
Nuevas perspectivas en el estudio de las funciones mentales.
Discurso para la recepción en la Real Academia Nacional de Medicina.
Madrid, 1993.

Rubin R, Villanueva-Meyer J, Anath J, Garrett K, Thomas C, Mena I.
Cerebral Hypoperfusion in Obsessive-compulsive Disorders: a Spectr Study with 144xe and (99 Mtc) Hmpao.
Clinical Nuclear Medicine 14 N° 95, 12p, 1989.

Salzman L, Thaler FH
Obsessive-compulsive Disorders: a Review of the Literature.
Am J Psychaitry 138: 286-296, 1991.

Scarone S., Colomo C., Livian S., Abbruzzese M., Ronchi P., Localleti M., Scotti G., Smeraldi E.
Inceades right caudate nucleus size in obsesive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging.
Psych. Research vol 45, 1992: 115-121.

Schilder P.
The Organic Background of Obsessions and Compulsions.
Ann J Psychiatry 94: 1397, 1938.

Schmauss M, Laakman G.
Prolactin Stimulation after Chlomipramine iv in Depressed Patients and its Relation to Clinical Parameters.
Neuroendocrinal Lett 32: 100-103, 1981.

Schneider K.
Las Personalidades Psicopáticas.
Científico-médica, Barcelona 104, 1950.

Schneider K.
Patopsicología Clínica.
Paz Montalvo. Madrid, 1975.

Shagass C, Roemer RA, Straumanis J.J., Josiassenn RC.
Distinctive Somatosensory Evoked Potential Features in Obsessive-compulsive Disorder.
Biol Psychiatry 19: 1507-1523, 1984.

Sher KJ, Mann B Y Frost RO.

Cognitive Dysfunction in Compulsive Checkers: Further Exploration.
Behav Res Ther 22: 493-502, 1984.

Sichel DA; Cohen LS; Dimmock JA; Rosenbaum JF
Postpartum obsessive compulsive disorder: a case series. SB:M
J Clin Psychiatry. 1993. 54(4). P 156-9.

Sichel DA; Cohen LS; Rosenbaum JF; Driscoll J
Postpartum onset of obsessive-compulsive disorder.
Psychosomatics. 1993. 34(3). P 277-9.

Siever LJ, Murphy DL, Slater S. Plasma Prolactin Changes Following Fenfluramine in Depressed Patients Compared to Controls: an Evaluation of Central Serotonergic Responsivity in Depression.
Life Sci 34: 1029-1039, 1984.

Singer HS
Tic disorders.
Pediatr Ann. 1993. 22(1). P 22-9.

Spitzer RL, Williams JBW.
Structured Clinical Interview for Dsm-IIIr Patient Version (Scid-p, 7/1/1985).
Biometric Research Department. (New York Psychiatric Institute. 722 West 168th Street. New York 10032), 1985a.

Stahl SM. Basal
Ganglia Neuropharmacology and Obsessive-compulsive Disorder: the Obsessive-compulsive Disorder Hypothesis of Basal Ganglia Dysfunction.
Psychopharmacology Bulletin 24: 370-374, 1988.

Stein DJ; Hollander E; Simeon D; Cohen L; Hwang M
Pregnancy and obsessive-compulsive disorder
Am J Psychiatry. 1993. 150(7). P 1131-2.

Stein DJ; Hollander E; Chan S; DeCaria CM; Hilal S; Liebowitz MR; Klein DF
Computed tomography and neurological soft signs in obsessive- compulsive disorder.
Psychiatry Res. 1993. 50(3). P 143-50.

Stern RS, Cobb JP.
Phenomenology of Obsessive-compulsive Neurosis.
Brit J Psychiatry: 132: 233-239, 1978.

Stern RS, Marks IM, Wright J, Luscombe DK.
Clomipramine: Plasma Levels, Side Effects and Outcome in Obsessive-compulsive Neurosis.
Postgrad Med Journal 56 (Suppl 1): 134-139, 1980.

Sunkureddi K; Markovitz P
Trazodone treatment of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania

Am J Psychiatry. 1993. 150(3). P 523-4.

Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D.
Obsessive-compulsive Disorder in Children and Adolescents. Clinical Phenomenology of
70 Consecutive Cases.
Arch Gen Psychiatry 46: 335-341, 1989c.

Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald E. High
Prevalence of Obsessive-compulsive Symptoms in Patients with Sydenham's Chorea.
Am J Psychiatry 146: 246-249, 1989b.

Swedo SE; Leonard HL; Schapiro MB; Casey BJ; Mannheim GB; Lenane MC; Rettew DC
Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.
Pediatrics. 1993. 91(4). P 706-13.

Swedo SE, Schapiro MB, Grady Ch L, Chelson DL, Leonard HL, Kumar A, Friedland R,
Rapoport SI, Rapoport JL.
Cerebral Glucose Metabolism in Childhood-onset Obsessive-compulsive Disorder.
Arch Gen Psychiatry 46: 518-523, 1989a.

Swerdlow NR; Benbow CH; Zisook S; Geyer MA; Braff DL
A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive
disorder.
Biol Psychiatry. 1993. 33(4). P 298-301.

Swinson RP.
Response to Trancylpromine and Thought Stopping in Obsessional Disorder.
Brit J Psychiatry 144: 452-427, 1984.

Talairach J, Bancaud J, Geivert S, Bordas-Fener A, Bonis A, Szikla G, Russ M.
The Cingulate Gyrus and Human Behavior.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 34: 45-52, 1973.

Tamburrino MB; Kaufman R; Hertzler J
Eating disorder history in women with obsessive compulsive disorder.
J Am Med Wom Assoc. 1994. 49(1). P 24-6.

Thoren P, Åsberg M, Cronholm B, Jörnstedt L, Träskman L. Clomipramine Treatment of
Obsessive-compulsive Disorder I: a Controlled Trial.
Arch Gen Psychiatry 37: 1281-1288, 1980a.

Thoren P, Åsberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F. Clomipramine Treatment of
Obsessive-compulsive Disorder II: Biochemical Aspects.
Arch Gen Psychiatry 37:1289-1294, 1980b.

Thorner MO, Evans WS.
Is Prolactin a Marker of Brain Function?
En: Brown Gm, Koslow Sh, Reichlin S (Eds): Neuroendocrinology and Psychiatric

Disorders: 55-66. Raven Press. New York, 1984.

Tippin J, Henn FA.

Modified Leukotomy in the Treatment of Intractable Obsessional Neurosis.

Am J Psychiatry 139: 1601-1603, 1982.

Turner SM.

Biological Factors in Obsessive-compulsive Disorder. Psychological Bulletin 97: 430-450, 1985b.

Turner SM, Jacob RG, Beidel DC, Himmelhoch J.

Fluoxetine Treatment of Obsessive-compulsive Disorder.

J Clin Psychopharmacol, 5: 207-212, 1985a.

Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Otero A.

Clomipramine vs Phenelzine Double-blind Trial in Obsessive Disorders.

Excerpta Medica. International Congress Series 899. Viii Congreso Mundial De Psiquiatría. Atenas 12-19, Octubre, 1989.

Vallejo J.

The Contingent Negative Variation (Cnv) in Psychiatry. Its Significance in Pathologic and Control Groups.

Biological Psychiatry Today. Obiols J, Col (Dirs). Elsevier/ North Holland, Amsterdam, 1979.

Van Praag HM, De Hauer S.

Central Serotonin Metabolism and Frequency of Depression. Psychiatry Res 1: 219-224, 1979.

Veale D

Classification and treatment of obsessional slowness.

Br J Psychiatry. 1993. 162P 198-203.

Videbach TH.

The Psychopatology of Anancastic Endogenous Depression.

Acta Psychiatrica Scand 52: 336-373, 1975.

Viñas Pifarre R, Saiz Ruiz J.

Trastorno Obsesivo-compulsivo Secundario a Traumatismo Craneoencefálico.

Anuario Psiquiátrico Agp (Cacabelos R) Vol 1: 455-463. Jr Prous Editores, Barcelona, 1990.

Virkkunen M, Nuutila A, Goodwin F, Linnoila M.

CSF Monoamines Metabolites in Male Arsonist.

Arch Gen Psychiatry 44: 241-247, 1987.

Walrup JT, Leckman JF, Price RA, Hardin M, Ort SI, Cohen DJ.

The Relationship Between Obsessive-compulsive Disorder and Tourette's Syndrome. A Twin Study.

Psychopharmacology Bulletin 24, N° 3: 375-379, 1988.

Warneke LB.

The Use of Intravenous Chorimipramine in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder.
Can J Psychiatry Vol. 29: 135-141, 1984.

Weizman A, Cami M, Hermesh H, Shahar A, Apter A, Tyano S, Rehavi M.
High-affinity Imipramine Binding and Serotonin Uptake in Platelets of Eight Adolescent and Ten Adult Obsessive-compulsive Patients.
Am J Psychiatry 143: 353-339, 1986.

Weizman R; Hermesh H; Karp L; Dar DE; Munitz H; Gavish M
The platelet benzodiazepine receptor is unaltered in obsessive-compulsive disorder.
Clin Neuropharmacol. 1993. 16(3). P 211-5.

Westenberg HGM, Van Praag HM, De Jong J. .
Postsynaptic Serotonergic of the Neuroendocrine Patients. Evaluation of the Neuroendocrine Strategy.
Psychiatry Res 7: 361-371, 1982.

White K, Keck PE, Lipinski J.
Serotonin-uptake Inhibitors on Obsessive-compulsive Disorder: a Case Report.
Compr Psychiatry 27: 211-214, 1986.

Williamson PD, Allison T, Goff Wr, Mattson Rh.
Evoked Potential Abnormalities in Epilepsy: the E-wave Electroencephalog Clin Neuropsychol 42: 729-730, 1977.

Williamson RC.

Socialization, Mental Health and Social Class. A Santiago Sample. Soc Psychiatry (Berlin) 11, 2: 69-74, 1976.

Won Kim S., Dysken M.W., Kuskowski M.

The Sympton checklist-90: Obsesive-Compulsive Subescale :a reliability and Vality Study.
Psych Research, 41, 1992: 37-44.

Yaryura-Tobias JA, Bhagavan Hn.

L-tryptophan in Obsessive-compulsive Disoder.
Am J Psychiatry 234: 1298-1299, 1977.

Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F, Bergman L.

Clomipramine for Obsessive Neurosis: an Organic Approach. Current Therapeutic Research 20: 541-547, 1976.

Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F.

Compulsions, Agression and Self-mutilation:a Hypothalamic Disorder?
The Journal of Orthomolecualr Psychiatry 7, N° 2: 114-117, 1978.

Yaryura-Tobias JA, Neziroglu Fa.

Obsessive-compulsive Disorders.

Marcel Dekker, Cap. III: 19.25. Nueva York, 1983.

Zahn TP, Insel TR, Murphy D.

Psychophysiological Changes During Pharmacological Treatment of Patients with Obsessive-compulsive Disorder.

Brit J Psychiatry 145: 39-44, 1984.

Zohar J; Kaplan Z; Benjamin J

Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients.

J Clin Psychiatry. 1993. 54(10). P 385-8.

Zohar J, Insel TR.

Drug Treatment of Obsessive-compulsive Disorder.

Journal of Affective Disorders 13: 193-202, 1987a.

Zohar J, Insel TR, Berkman KJ.

Anxiety and Cerebral Flow During Behavioral Challenge. Dissociation of Central from Peripheral and Subjective Measures.

Arch Gen Psychiatry 46: 505-510, 1989.

Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic Responsivity in Obsessive-compulsive Disorder. Effects of Chronic Clomipramine Treatment.

Arch Gen Psychiatry 45: 167-172, 1988.

Zohar J, Insel TR.

Obsessive-compulsive Disorder: Psychobiological Approaches to Diagnosis, Treatment and Pathophysiology.

Biol Psychiatry 22: 667-687, 1987b.

Zohar J.

Update on the Serotonergic Hypothesis of Obsessive-compulsive Disorder. 5º Congreso Mundial De Psiquiatría Biológica. Florencia, 9-14 Junio, 1991.